Aus dem Institut für Toxikologie und Pharmakologie

der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. D. H e n s c h l e r

UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DES TOXISCHEN LUNGENÖDEMS DURCH HÄMOSTYPTIKA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Siegfried Ropertz

aus

Sorrehnen / Ostpreußen

Würzburg 1970

Aus dem Institut für Toxikologie und Pharmakologie

der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. D. H e n s c h l e r

UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DES TOXISCHEN LUNGENÖDEMS DURCH HÄMOSTYPTIKA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Siegfried Ropertz

aus

Sorrehnen / Ostpreußen

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. D. H e n s c h l e r

Tag der Promotion:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Würzburg

UNIV. LEIDEN BIBL.

MEINER LIEBEN FRAU

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0014

I N H A L T

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1. 1. Definition der Reizgase	3
1. 2. Nitrose Gase	3
1. 2. 1. Chemie der nitrosen Gase	3
1. 2. 2. Bedeutung des Stickstoffdioxyds	5
1. 2. 3. Entstehungsmöglichkeiten der nitrosen Gase	6
1. 2. 4. Klinik der Nitrose-Gas-Vergiftung	7
1. 2. 5. Pathophysiologie der Nitrose-Gas-Vergiftung	8
1. 2. 6. Grundzüge der bisherigen Therapie des toxischen Lungenödems	9
2. PROBLEMSTELLUNG	13
3. VERSUCHE ZUR BEEINFLUSSUNG DES TOXISCHEN LUNGENÖDEMS DURCH HÄMOSTYPTIKA	17
3. 1. Versuchsbeschreibung	17
3. 1. 1. Versuchstiere	17
3. 1. 2. Versuchsaufbau	17
3. 1. 3. Versuchsansatz	20
3. 1. 4. Versuchsdurchführung	21
3. 1. 5. Versuchsauswertung	24
3. 2. Versuchsergebnisse	30
3. 2. 1. Beziehungen zwischen Wassergehalt der Lungen und Alter der Mäuse	30
3. 2. 1. 1. Bestimmung des physiologischen Wassergehaltes	30
3. 2. 1. 2. Ödemzunahme in Abhängigkeit zum Körpergewicht	31
3. 2. 2. Streuung der Einzelwerte und Varianzen mit und ohne Reusen	35
3. 2. 3. VERSUCHE ZUR ÖDEMHEMMENDEN WIRKUNG DER HÄMOSTYPTIKA	37
3. 2. 3. 1. Gerinnungsaktiver Phospholipoidkomplex (PLK)	37
1. Dosiswirkung	37
2. Mehrmalige Verabfolgung	40
3. Wirkungsdauer	43
4. Zeitintervall bis zur Gabe des PLK's	45
5. Letalität	48

3. 2. 3. 2. Epsilonaminocapronsäure (EACA) 52
1. Dosiswirkung 52
2. Mehrmalige Verabfolgung 57
3. Wirkungsdauer 59
4. Zeitintervall bis zur Applikation der EACA 61
5. Letalität 64
3. 2. 3. 3. Aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCHA) 66
3. 2. 3. 4. Hämostyptisches Kombinationspräparat (PLK und EACA) 70
1. Dosiswirkung 70
2. Mehrmalige Applikation 74
3. Wirkungsdauer 76
4. Zeitintervall bis zur Applikation des Kombinationspräparates 79
5. Letalität 82
4. DISKUSSION 88
5. ZUSAMMENFASSUNG 113
6. LITERATURVERZEICHNIS I-X

Vergiftungen durch Lungenreizgase sind zwar schon seit Jahrhunderten bekannt. Eine größere Bedeutung erlangten sie aber erst mit Beginn der Industrialisierung, besonders seit der raschen Expansion der chemischen Industrie. Solche Vergiftungen sind gekennzeichnet durch chemische Schädigung des Lungenparenchyms und der Atemwege. Sie können einzeln auftreten. Nicht selten aber sind Gruppen- und Massenvergiftungen. Einige herausragende Ereignisse seien genannt:

Im Jahre 1928 entwich aus einem schadhaften Tank in Hamburg eine Wolke konzentrierten Phosgengases, die über weite Gebiete der Stadt getrieben wurde. Von 300 betroffenen und an akutem Lungenödem erkrankten Personen starben 10 (HEGLER, 1928). 128 Todesopfer forderte eine Massenvergiftung in einer Klinik in Cleveland (Ohio). Dort geriet ein Lager von Röntgenfilmen im Keller in Brand. Das Filmmaterial, bestehend aus Nitrozellulose, setzte große Mengen nitroser Gase frei; diese erfaßten sehr rasch alle Gänge und Räume des Gebäudes, so daß dem größten Teil des Krankenhauspersonals und der Patienten keine Fluchtmöglichkeit mehr blieb (STRAUB, 1929). 1950 wurden in Poza Rica (Mexiko) große Mengen Schwefelwasserstoff in die freie Atmosphäre abgesetzt; ein großer Teil der umwohnenden Bevölkerung wurde innerhalb weniger Stunden vergiftet, 22 Personen starben an den Folgen (McCABE u. CLAYTON, 1952). Auch durch Chlorgas sind Massenkatastrophen vorgekommen, so in Walsum (BAADER, 1952) und La Barre (Louisiana) (JOYNER u. DUREL, 1962).

Während bei den genannten Vergiftungskatastrophen hohe Gaskonzentrationen innerhalb kurzer Zeit freigesetzt wurden, kann die langfristige Einwirkung geringer Reizgaskonzentrationen ebenso schwere, eventuell tödlich verlaufende Gesundheitsschädigungen hervorrufen. Derartige Situa-

tionen sind gegeben, wenn sich die Abgase in einem Industriegebiet oder in großen Wohnzentren durch langanhaltende, antizyklonische Wetterbedingungen nicht mehr mit der Atmosphäre mischen und verdünnen können. So forderte die sogenannte Maastal-Katastrophe 1930 innerhalb weniger Tage 60 Todesopfer (ALEXANDER, 1931). In den USA erkrankten im Jahre 1948 im Donoratal (Pennsylvania) 6 000 Personen durch Reizwirkungen an den Atemwegen, 17 davon starben (SCHRENK u. Mitarb., 1949). Im Großraum London treten relativ häufig meteorologische Inversionssituationen mit starker Nebelbildung auf. Bei einer besonders langdauernden Inversion im Jahre 1952 kam es zu zahlreichen, schweren Erkrankungen der Atemwege. Nach LOGAN (1953) und ABERCROMBIE (1953) waren rund 4 000 Menschen über die statistische Erwartung hinaus gestorben.

Systematische chemische und toxikologische Untersuchungen über bestimmte Lungenreizstoffe wurden während des Ersten Weltkrieges durchgeführt, als Chlor und Phosgen, später auch noch andere Reizstoffe, als Kampfgase eingesetzt wurden. Die Verluste durch tödliche Kampfstoffvergiftungen waren relativ hoch; nach FLURY u. ZERNIK (1931) starben 190 000 Franzosen, 180 000 Engländer, 78 000 Deutsche und 75 000 US-Amerikaner im Verlaufe der Kampfhandlungen.

Trotz umfangreicher, über mehrere Jahrzehnte intensiv betriebener experimenteller und klinischer Untersuchungen ist es bis heute nicht gelungen, wirksame und sichere Therapieverfahren für schwere Vergiftungsfälle aufzufinden. Der Grund dafür ist in erster Linie in der Tatsache zu suchen, daß diese Reizstoffe eine pathologisch-anatomisch manifeste, mehr oder weniger irreversible Schädigung an den delikaten Gewebsstrukturen der alveo-kapillären Membran setzen. Angesichts der hohen Mortalität, mit der Reizgasvergiftungen belastet sind, ist die Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten ein dringliches Anliegen. In der vorliegenden Arbeit sollen neue Möglichkeiten der pharmakotherapeutischen Beeinflussung toxischer Lungenödeme experimentell überprüft werden.

1. 1. Definition der Reizgase

Unter Reizgasen wird eine Vielzahl von Verbindungen der unterschiedlichsten chemischen Struktur verstanden, die die Konjunktiven und/oder die Schleimhaut irritieren und schädigen. Einwirkdauer, Konzentration und Wasserlöslichkeit des einzelnen Reizgases bestimmen das Ausmaß der Schädigung. Reizgase mit guter Wasserlöslichkeit wie Ammoniak, Salz- und Schwefelsäure-Dämpfe greifen hauptsächlich an den sichtbaren Schleimhäuten und den Schleimhäuten des oberen und mittleren Respirationstraktes an. Sie sind daher weit weniger gefährlich als Reizgase, die wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit ihre stärkste Wirkung an den Bronchioli und Alveolen haben (HENSCHLER, 1963). Zu den Reizgasen dieses Types zählen u.a. Phosgen, Ozon, Chlorpikrin und die nitrosen Gase.

1. 2. Nitrose Gase

Das Studium der Vergiftung durch Lungenreizgase und deren Therapie kann in idealer Weise am Modell des Stickstoffdioxydes verfolgt werden: Als wesentlicher Bestandteil der Luftverunreinigung hat dieses Reizgas große gewerbetoxikologische Bedeutung. Die Toxikologie und Pathophysiologie der Nitrose-Gas-Vergiftung sind deshalb in zahlreichen Experimenten bereits studiert worden. Schließlich läßt sich Stickstoffdioxyd von allen Lungenreizgasen, die den tiefen Atemtrakt irritieren, als Laborgas am besten entwickeln und quantitativ erfassen.

1. 2. 1. Chemie der nitrosen Gase

Unter "nitrose Gase" wird die Gesamtheit der Stickstoffoxyde und deren Säuren verstanden: Lachgas N_2O, Stickstoffmonoxyd NO, Distickstofftrioxyd N_2O_3, Stickstoffdioxyd NO_2, Stickstofftetroxyd NO_4, Distickstofftetroxyd N_2O_4, Distickstoffpentoxyd N_2O_5, die salpetrige Säure HNO_2 und die Salpetersäure HNO_3. In der Praxis der Nitrose-Gas-Vergiftung sind jedoch nur NO, NO_2 und N_2O_4 von Bedeutung. Aus diesem Grunde hat es sich eingebürgert, unter "nitrose Gase" lediglich diese drei Oxydationsstufen des Stickstoffs zusammenzufassen.

Untereinander stehen diese drei Oxyde im geschlossenen System als Reaktionspartner in einem temperaturabhängigen Gleichgewicht:

$$2\ NO + O_2 \rightleftharpoons 2\ NO_2 \rightleftharpoons N_2O_4$$

Mit fallender Temperatur verschiebt sich das Gleichgewicht von der linken auf die rechte Seite. Bis 650° C ist Stickstoffmonoxyd noch stabil. Mit fallender Temperatur entstehen in kontinuierlich größer werdendem Anteil Stickstoffdioxyd und Sauerstoff. Bei 135° C ist die Bildung von Stickstoffdioxyd schließlich komplett, bei 60° C sind Stickstoffdioxyd und Distickstofftetroxyd zu gleichen Teilen vorhanden und bei 40° C sind bereits 70 % des Stickstoffdioxyds zu N_2O_4 dimerisiert (vgl. FLURY u. ZERNIK, 1931).

Stickstoffmonoxyd ist ein farbloses Gas, das in Wasser wenig löslich ist. Bei genügend langer Reaktionsdauer oxydiert es zu Stickstoffdioxyd. ELKINS (1950) gibt für atmosphärische Verhältnisse den Anteil der Entwicklung von NO_2 aus NO für die erste Minute wie folgt an:
200 ppm NO $\longrightarrow$ 11,0 ppm NO_2, 100 ppm NO $\longrightarrow$ 2,8 ppm NO_2,
25 ppm NO $\longrightarrow$ 0,18 ppm NO_2. Bei Anwesenheit von Ozon, das bei starker Luftverunreinigung in besonders hohen Konzentrationen vorliegen kann, steigt die Reaktionsgeschwindigkeit rapide an (JOHNSTON u. YOST 1949, JOHNSTON u. CROSBY 1951). Stickstoffdioxyd entsteht dabei nach folgender Reaktion:

$$NO + O_3 \longrightarrow NO_2 + O_2$$

Liegen z.B. beide Reaktionspartner zu 0,1 ppm vor, so sind nur 18 Sekunden zur vollständigen Reaktion nötig.

Distickstofftetroxyd ist eine farblose Flüssigkeit von süßlichem bis scharfem Geruch - ähnlich dem Stickstoffdioxyd -, das mit steigender Temperatur durch zunehmende Dissoziation zu NO_2 eine immer dunklere Farbe annimmt. Bei 10° C ist es noch gelb, bei 15° gelbrot und bei 40° C bereits dunkelbraun.

Stickstoffdioxyd ist ein braunrotes, unangenehm stechend bis süßlich riechendes Gas, das in Wasser gut löslich ist; dabei entstehen Salpetersäure und salpetrige Säure:

$$2\ NO_2 + H_2O \longrightarrow HNO_2 + HNO_3$$

Das toxische Lungenödem nach Nitrose-Gas-Vergiftung wird in erster Linie durch Stickstoffdioxyd hervorgerufen, während Stickstoffmonoxyd als Methämoglobin-Bildner (STOCK, 1965) in diesem Rahmen nur geringe Bedeutung hat.

1. 2. 2. Bedeutung des Stickstoffdioxyds

Industrielle Emissionen, Auspuffgase der Verbrennungsmotoren und Abgase häuslicher Feuerungsanlagen sind in der Hauptsache für den atmosphärischen Gehalt der nitrosen Gase verantwortlich. Nach HALL (1952) sind in diesen Emissionen bis zu 500 ppm und mehr Stickstoffoxyde enthalten. HAAGEN-SMIT (1958) nimmt an, daß die Verbrennungsmotoren überhaupt die größten Produzenten der nitrosen Gase sind. Personen- und Lastkraftwagen sowie Busse in Los Angeles z.B. emittieren täglich in ihren Auspuffgasen ca. 430 Tonnen Stickstoffoxyde. KATZ(1961) und ROSE (1962) wiesen in den Auspuffgasen zwischen 30 und 1 700 ppm Stickstoffoxyde nach.

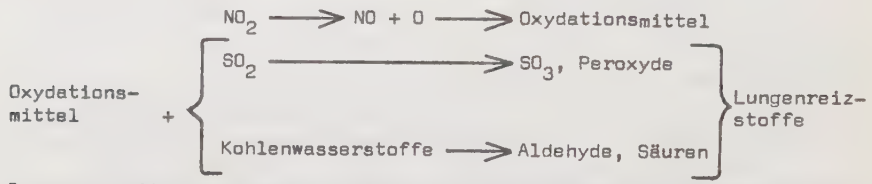
Auf diese Art entstehen in industriellen Ballungsgebieten und verkehrsreichen Großstädten beträchtliche Konzentrationen nitroser Gase. In Los Angeles, das unter allen vergleichbaren Großstädten eine Extremstellung einnimmt, beträgt nach HAAGEN-SMIT (1958), PERRY u. TABOR (1962) sowie REED u. BARRETT (1965) bei starkem Smog die Konzentration der Stickstoffoxyde in der Atmosphäre 0,4 ppm.

Erst seit einigen Jahren ist bekannt, daß Stickstoffdioxyd als Katalysator wirkt, der die Luftverunreinigung unterhält. Nach Untersuchungen von BARTEL u. TEMPLE (1952) sowie HAAGEN-SMIT (1952) stieg während Smog-Episoden in Los Angeles der Gehalt an Ozon und anderen oxydierenden Substanzen tagsüber signifikant an, während nachts ein ebenso signifikantes Absinken beobachtet wurde. BLACET (1952) deckte dabei die Zusammenhänge zwischen NO_2 und der Entstehung von Ozon auf. Summarisch läuft folgende Reaktion ab:

$$NO_2 + h \cdot \nu = NO + O$$
$$O + O_2 = O_3$$
$$NO + O_2 = NO_3$$
$$NO_3 + O_2 = NO_2 + O_3$$
$$\overline{3\,O_2 = 2\,O_3}$$

Daraus folgt: 1.) Bei Anwesenheit von NO_2 wird vermehrt Ozon gebildet. 2.) NO_2 übernimmt bei dem Prozeß die Rolle eines Katalysators: Am Anfang wie am Ende des Reaktionsablaufes taucht NO_2 in quantitativ gleicher Menge wieder auf.

HAAGEN-SMIT (1952) entwickelte daraus die Smog-Theorie, die in leicht variierter Form folgendermaßen lautet:



Daraus erhellt, daß bereits geringe Konzentrationen von Stickstoffdioxyd wesentlichen Einfluß auf die Smog-Entwicklung nehmen können.

1. 2. 3. Entstehungsmöglichkeiten der nitrosen Gase

Große Mengen nitroser Gase werden freigesetzt, wenn bei technischen Prozessen Salpetersäure mit Metallen oder organischem Material versetzt wird. Hohe Konzentrationen von Stickstoffmonoxyd und -dioxyd entstehen ferner beim Elektro- und Acetylen-Schweißen (EHRLICHER, 1961). Bei Arbeiten in schlecht belüfteten Räumen - wie z.B. in Tanks und Schiffsräumen - können sich daher in kurzer Zeit toxische Konzentrationen nitroser Gase entwickeln. Über Vergiftungen und Todesfälle berichten RIMARSKI u. KONSCHAK (1940), LINDQUIST (1944), NEUMANN u. BEYER (1949), SILVERMAN u. HUSAIN (1951) und GRAY (1959). Wird verschüttete Salpetersäure mit Sägespänen, Holzwolle oder Papier aufgesaugt, so entstehen nitrose Gase. Über derartige Vergiftungsfälle berichten z.B. AARSETH (1951) und LACHNIT (1958).

Raketentreibstoffe, denen als Oxydationsmittel Salpetersäure oder Distickstofftetroxyd (N_2O_4) zugesetzt wird (Mc LOUTH u. TERRY 1965, DIAMOND u. JOHNSON 1965), entwickeln bei ihrer Verbrennung beträchtliche Mengen nitroser Gase. GRAY (1959) sieht darin eine potentielle Gefährdung des örtlichen Personals. Dem widersprechen allerdings DIAMOND u. JOHNSON (1965), die keine Gefahr für einen Aufenthalt außerhalb eines 700-Fuß-Radius' zur Startrampe sehen.

Durch die unvollständige Deflagration von Sprengstoffen können lebensgefährliche Mengen nitroser Gase freigesetzt werden. So berichten PFLESSER (1936), ESSEN (1944) und LEDERER (1954) über Vergiftungen, die sich in den Geschütztürmen der Kriegsschiffe ereignet hatten.

Bei Getreidesiloarbeitern wurde häufig eine akute oder chronische Affektion des Atemtraktes beobachtet, die als "silo fillers' disease" ins Schrifttum eingegangen ist (LOWRY u. SHUMAN 1956, DELANEY u. Mitarb. 1956,

RAFIL u. Mc GODWIN 1961, HANSLIAN u. BARBURIK 1962, SPOLYAR 1963). Unter bestimmten Bedingungen - mit Kunstdünger aufgezogene Pflanzen, Feuchtigkeit und anaerobe Fermentierung - entwickelt nämlich das aufgestapelte Getreidegut beträchtliche Mengen nitroser Gase. LOWRY u. SHUMAN (1956) fanden in einem Modellversuch Konzentrationen von 200 - 4 000 ppm. PETERSON u. Mitarb. (1949) errechneten aus Luftanalysen von Getreidesilos Konzentrationen von 151 ppm. Die Autoren stellten dabei fest, daß sich das Gas innerhalb weniger Stunden nach Silofüllung entwickelt, ein Konzentrationsmaximum nach ein bis zwei Stunden erreicht, um dann schließlich über Wochen wieder abzufallen.

Untersuchungen des Zigarettenrauches durch BOKHOVEN u. NIESSEN (1961) ergaben Konzentrationen von etwa 100 ppm NO und 100 ppm NO_2. HAAGEN-SMIT u. Mitarb. (1959) ermittelten Konzentrationen von 145 - 655 ppm NO + NO_2. Im Gegensatz dazu fanden NORMAN u. KEITH (1965) im Zigarettenrauch 715 - 1008 ppm NO bei nur maximal 25 ppm NO_2. Die geringen NO_2-Konzentrationen begründen die Autoren damit, daß Feuchtigkeit und reaktives organisches Material im Tabak eine Absorption bzw. Reaktion mit NO_2 begünstigen und daß ferner die heiße, brennende Zigarettenspitze ein reduzierendes Milieu darstellt, in dem vorhandenes NO_2 zu NO reduziert wird.

1. 2. 4. Klinik der Nitrose-Gas-Vergiftung

Während oder unmittelbar nach der Inhalation von Stickstoffdioxyd tritt ein Reizhusten auf, der bei geringen Konzentrationen auch fehlen kann. Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Abgeschlagenheit und Schwächegefühl sind häufige Allgemeinsymptome. Nach einer beschwerdefreien Latenzzeit von drei bis zwölf Stunden und mehr zeichnet sich die Ernsthaftigkeit der Vergiftung ab. Blässe und graue Zyanose bestimmen das äußere Erscheinungsbild. Perkutorisch ist eher ein tympanitischer Lungenklopfschall als eine Dämpfung festzustellen (VALENTIN u. VENRATH, 1957). Schon ohne Stethoskop ist ein "Kochen auf der Brust" zu hören, auskultatorisch stellt man feuchte Rasselgeräusche fest. Röntgenologisch ergibt sich das typische Bild des Schneeflockengestöbers. Im präfinalen Zustand wird die Atmung röchelnd und unter Kreislaufverschlechterung und zunehmender Benommenheit tritt der Tod ein.

Wird die akute Vergiftung überstanden, so sind Nach- und Spätkomplikationen zu beachten: Da die Resistenz des Patienten erheblich gemindert ist, besteht ernste Infektionsgefahr (PURVIS u. EHRLICH, 1963). Peribronchitis und Bronchopneumonie (LACHNIT, 1958) sind nicht selten als Komplikationen zu beobachten. Eine persistierende, chronische Peribronchitis kann bei bestehender Veranlagung zu Emphysem und Bronchiektasen führen. Als Spätkomplikation tritt nach Wochen bis Monaten häufig eine Bronchiolitis obliterans auf. SCHULTZ-BRAUNS (1930) und WAGNER (1943) beobachteten darüber hinaus eine Herzmuskelschädigung, WAGNER (1943) eine Leberzellverfettung und WAGNER (1943) sowie THOMAS u. van HECKE (1957) eine Purpura cerebri.

1. 2. 5. Pathophysiologie der Nitrose-Gas-Vergiftung

Durch Nitrose-Gas-Vergiftung werden die Lungengefäßwände im Sinne einer Permeabilitätserhöhung geschädigt. Dadurch tritt Plasmaflüssigkeit ins Interstitium aus, so daß es zu einem septalen bzw. interstitiellen Ödem kommt. Die Ödemflüssigkeit kann in diesem Anfangsstadium von den Lymphgefäßen noch abgeleitet werden. Wächst das Ödem jedoch rascher an als die Lymphgefäße drainieren können, so wird die Alveolarepithelschranke durchbrochen, und die Flüssigkeit sammelt sich intraalveolär an: Aus dem septalen ist ein alveoläres Ödem entstanden, das mit jedem Atemzug durchperlt und somit schaumig wird. In diesem Stadium ist zunächst nur die Sauerstoffsättigung des Blutes behindert; das Kohlendioxyd, das ein höheres Diffusionsvermögen besitzt, kann noch abgeatmet werden. Aufgrund des Sauerstoffmangels kommt es zu einer "grauen Zyanose". Wird mit Anwachsen des interstitiellen wie auch des alveolären Ödems schließlich auch noch die Diffusion des Kohlendioxyds behindert, so resultiert daraus eine Hyperkapnie. Durch Reizung des Atemzentrums wird aus der bislang oberflächlichen Atmung ein Atemtypus mit gesteigertem Atemminutenvolumen und verstärktem Inspirium. Der transpulmonale Druck wird dadurch inspiratorisch weiter erniedrigt, so daß es zu einer verstärkten Extravasation von Plasmaflüssigkeit kommt. Schließlich ertrinkt die Lunge bei zunehmender Insuffizienz der Lymphdrainage in ihrer eigenen Flüssigkeit: Der Ödemschaum breitet sich zunächst in den feineren und gröberen Luftwegen aus, steigt in der Trachea hoch und tritt schließlich aus Mund und Nase aus.

1. 2. 6. Grundzüge der bisherigen Therapie des toxischen Lungenödems

Die symptomarme Latenzzeit nach einer Nitrose-Gas-Vergiftung läßt den Ernst der Erkrankung häufig verkennen. Hat sich dann allerdings nach mehreren Stunden ein Ödem ausgebildet, so ist eine erfolgreiche Therapie in den meisten Fällen stark erschwert. Die frühzeitige Erkennung der Erkrankung und deren Therapie verbessern die Prognose wesentlich. Die Anamnese liegt in den meisten Fällen auf der Hand, die Differentialdiagnose zum cardialen Lungenödem bereitet daher wenig Schwierigkeiten.

Die suprema lex der Behandlung ist Bettruhe. Während der Latenzzeit ist der Patient streng zu überwachen. Auskultation, Perkussion, röntgenologische Untersuchung der Lunge und der Blutstatus sind unerläßliche Hilfsmittel zur Beurteilung der Prognose.

Zahlreiche therapeutische Möglichkeiten sind, jedoch ohne zufriedenstellenden Erfolg, vorgeschlagen und praktiziert worden. Entsprechend der pathophysiologischen Vorstellung über die Ödemgenese sind, in dem Bestreben, eine kausale Therapie zu betreiben, verschiedene Maßnahmen empfohlen worden.

Nach LACHNIT (1958) soll aus Stickstoffdioxyd in der Lunge hydrolytisch Salpetersäure entstehen. Daher wurde zur Neutralisation die Inhalation von Aerosolen aus Emser Salz oder Natriumbikarbonat empfohlen. Tatsächlich jedoch bleibt diese Maßnahme wirkungslos, da die geringen Säuremengen ohnedies vom Lungengewebe abgepuffert werden (HENSCHLER, 1963).

ROTHLIN (1941, 1952) empfahl zur Dämpfung des Vegetativums die Gabe von Ergotamin und Chlorpromazin. Richtungsgebend waren die Befunde von MAGNUS u. LAQUEUR (1921), die bei mit Phosgen vergifteten Katzen eine Ödemreduzierung beobachteten, nachdem der sensible Lungenvagusanteil durchtrennt worden war. Seitdem wurde in einer Anzahl von Experimenten die Wirksamkeit von Pharmaka untersucht, die das Neuro-Vegetativum beeinflussen. ROTHLIN (1941), MAYERHAUSEN (1943), MITTLER (1958), JACOB (1959) und HEYMANN (1960) konnten jedoch keine signifikante Beeinflussung der Ödemausbildung feststellen. Als potente Therapeutika scheiden somit Pharmaka, die auf Sympathicus bzw. Parasympathicus wirken, aus.

Zur Verminderung der erhöhten Gefäßpermeabilität wurde Calcium empfohlen (ROTHLIN, 1941), das seinen festen Platz in der Behandlung allergischer Erkrankungen mit einhergehender, erhöhter Extravasation von Blutflüssigkeit hat. Intravenöse Calcium-Gabe hat jedoch nach JACOB (1959) nur einen unerheblichen Effekt. Ebenso konnte er zeigen, daß Rutin, dem eine gefäßabdichtende Wirkung zugeschrieben wird, nur unwesentlich ein Lungenödem zu reduzieren vermag. Mit Cryptoäscin B, einem Saponin aus dem Samen der Roßkastanie, erzielten HENSCHLER u. ROSS (1961) eine signifikante Hemmung der Ödemausbildung. Die Wirkungsweise dieses Saponins ist jedoch unbekannt; wahrscheinlich ist ein Angriffspunkt an den Lungenkapillaren.

Diuretika werden zur Reduzierung des cardialen Lungenödems schon seit längerer Zeit mit Erfolg eingesetzt (LENÈGRE u. Mitarb. 1949, KARTUN u. Mitarb. 1950). STEIM u. WEISSBECKER (1954) behandelten ein toxisches Lungenödem, das durch Diäthyl-paranitrophenyl-thiophosphat entstanden war, mit dem Quecksilberdiuretikum Esidron und berichteten über eine deutliche Besserung des Zustandes. JACOB (1959), der das Quecksilberdiuretikum Salyrgan beim experimentellen toxischen Lungenödem prüfte, konnte jedoch nur geringe Erfolge beobachten.

Die Tatsache, daß die Erschwerung der Kohlendioxyd-Diffusion eine Hyperkapnie zur Folge hat und damit über eine Stimulierung des Atemzentrums einen Circulus vitiosus schließt, führten HENSCHLER u. MEYER (1962) auf den Gedanken, das entstehende Kohlendioxyd abzufangen. Das als Tris-Puffer bekannte Tris- (hydroxymethyl) - aminomethan, das zur Acidose-Bekämpfung schon seit längerem im klinischen Gebrauch ist, wurde von den Autoren speziell in dieser Indikation experimentell erprobt. In der hohen Dosierung von 0,5 - 1,0 g/kg appliziert, konnte eine signifikante Ödemhemmung erzielt werden.

Oberflächenaktive Stoffe, die den Ödemschaum in der Lunge zu brechen vermögen, sind in Form von Alkohol- und Silikon-Aerosolen empfohlen worden (NICKERSON u. CURRY, 1955). Wenn auch theoretisch einleuchtend, so hat sich diese Maßnahme in der Praxis nicht bewähren können. Im Tierexperiment wiesen PATTLE (1956), PUNTE u. OWENS (1958) sowie HENSCHLER, AMEND u. JÜTTNER (1960) nach, daß der Ödemschaum zwar in eine schaumfreie Flüssigkeit überführt wird; Überlebenszeit und Mortalitätsrate werden jedoch nur unwesentlich beeinflußt: Statt von Schaum ist die Lunge im Endstadium von einem soliden Flüssigkeits-See erfüllt.

Broncholytika können als unterstützende Maßnahmen bei Bronchialspasmen im Gefolge einer Intoxikation gegeben werden (HENSCHLER, 1963). Die cardiale Unterstützung durch Glykoside, wie sie immer wieder empfohlen wurde, ist unnötig und pharmakologisch unbegründet. Ebenso sind Morphingaben, um neben einer allgemeinen Sedierung eine Atemdepression zu erzielen, nicht notwendig (HENSCHLER, 1963). Die nach einem Insult mit Reizgasen resultierende Tachypnoe muß vielmehr als Schutzreflex aufgefaßt werden, der der Sauerstoffuntersättigung entgegenwirkt. Andererseits kann die begründete Sedierung des Erkrankten durch eine Reihe wirksamer Sedativa in gleicher Weise erreicht werden (HENSCHLER, 1965).

Ein einfaches, wirkungsvolles Therapeutikum ist der Aderlaß, der bei hochgradiger Dyspnoe Linderung verschaffen kann, wenn durch Venaesectio rasch ein halber bis dreiviertel Liter Blut entnommen werden. Weitere unterstützende Behandlung ist durch Inhalation von 100 %-igem Sauerstoff angezeigt (HENSCHLER, 1963).

Gute Erfolge - besonders zur Verhütung von Komplikationen - konnten bisher mit Corticosteroiden erzielt werden. Besonders wirksam sind Prednison und Prednisolon (LOWRY u. SHUMAN 1956, BECKLAKE u. Mitarb. 1957, LACHNIT 1958, GAILITIS u. Mitarb. 1958, TILLING u. KNICK 1960). Selbst bei schweren Fällen, die bis zu 1 000 mg Prednisolon am ersten Behandlungstag erhielten (TILLING u. KNICK, 1960), konnte die Ausbildung der gefürchteten Bronchiolitis obliterans verhindert werden (LACHNIT, 1958). Im Tierexperiment bestätigten PRASAD (1958), HENSCHLER u. JACOB (1958), HENSCHLER u. REICH (1959) sowie VITTING (1963) diese klinischen Beobachtungen. Die Kombination mit Antibioticis reduziert die Infektionsbereitschaft der geschädigten Lunge (VITTING, 1963).

Einen weiteren Fortschritt in der Therapie des toxischen Lungenödems brachte die intermittierende Druckbeatmung (MILLER u. SPROULE, 1959). Das Prinzip besteht darin, daß jeweils nur im Inspirium eine passive Druckbeatmung erfolgt, die den inspiratorischen Unterdruck anhebt. Dadurch wird eine weitere Extravasation der Ödemflüssigkeit verhindert bzw. gehemmt und der Ödemabfluß über die perivasalen Lymphbahnen durch die rhythmische Druckbeatmung gefördert. Klinisch hat sich diese aufwendige Methode bewährt (NOE, 1963).

Nur wenige der genannten Möglichkeiten sind somit erfolgversprechend: Neben der kombinierten Corticosteroid-Antibiotica-Behandlung empfiehlt

sich noch die intermittierende Druckbeatmung. Alle therapeutisch-medikamentösen Bemühungen, eine Permeabilitätsminderung zu erreichen, scheitern jedoch an ihrer geringen Wirksamkeit. Eine gewisse Ausnahme bilden zwar die Corticosteroide, deren Einsatz häufig erfolgversprechend ist. Jedoch haben sie auf der einen Seite ihre große Bedeutung in der Verhütung der Spätkomplikationen, zum anderen sind bei den häufig notwendigen, sehr hohen Dosierungen über längere Zeit Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu beachten.

2. PROBLEMSTELLUNG

VALENTIN u. VENRATH berichteten 1957 über eine völlig neuartige Therapiemöglichkeit beim cardialen Lungenödem, das sie durch intravenöse Anwendung eines Hämostyptikums (Tachostyptan R) erfolgreich behandelten. Therapeutische Herz-, Kreislauf- und diuretische Wirkungen sind von diesem Hämostyptikum weder bekannt noch zu erwarten. Es müßte demnach ein Mechanismus vorliegen, der direkt an der Gefäßwand angreift und die Permeabilität vermindert. Der Gedanke liegt daher nahe, die Wirksamkeit dieses Pharmakons beim toxischen Lungenödems zu überprüfen.

Neben diesem Hämostyptikum untersuchten wir tier-experimentell noch drei weitere, hämostatisch aktive Pharmaka auf ihre ödemhemmende Wirkung. Folgende Testsubstanzen wurden somit verwendet:

1. Das aus einem gerinnungsaktiven Phospholipoidkomplex bestehende Hämostyptikum (Tachostyptan R).
2. Die als Antifibrinolytikum schon seit längerem bekannte ε - Aminocapronsäure (Epsilon-Aminocapronsäure R).
3. Ein weiteres Antifibrinolytikum, die trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure (Ugurol R).
4. Ein Kombinationspräparat aus dem Hämostyptikum Tachostyptan R und dem Antifibrinolytikum Epsilon-Aminocapronsäure R (Epsilon-Tachostyptan R).

Ad 1. Der gerinnungsaktive Phospholipoidkomplex (PLK), der sich in der klinischen Behandlung von Blutungsübeln einen festen Platz gesichert hat, stellt einen Alkoholextrakt aus Rinderhirn mit Thrombokinaseaktivität dar (DEUTSCH, 1952). Er hat im Gerinnungssystem genau definierte Angriffspunkte. Nach Untersuchungen von ZÜRN (1957), EGLI (1961) und DEUTSCH u. FISCHER (1963) hat er auf die Vorphase der Gerinnung eine dem Plättchenfaktor 3 äquivalente Wirkung. In der ersten Gerinnungsphase fördert er die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin; er hat dabei die gleiche Wirkung wie die Gewebsthrombokinase (DEUTSCH 1952, RICHTER 1955). Schließlich wird in der zweiten Gerinnungsphase das Heparin-Komplement durch den PLK vermindert, die Heparinwirkung somit reduziert (DEUTSCH, 1952). Die Spontan-Fibrinolyse wird nach DEUTSCH (1952) nicht beeinflußt. Die Gerinnungs-, Blutungs-, Rekalzifizierungs- und Thrombinzeit werden nach Zusatz der Lipoid-Thrombokinase verkürzt (DEUTSCH 1952, RICHTER 1955).

Das Präparat ist vollständig eiweißfrei (LEONHARTSBERGER u. SCHMID, 1950). Sensibilisierungen konnten bei Meerschweinchen nicht hervorgerufen werden.

Nach papierchromatographischen Untersuchungen wiesen DEUTSCH u. FISCHER (1963) folgende Lipoide nach: Lysolecithin, Inositolphosphatid, Lysokephalin, Lecithin, Phosphatidylserin, Phosphatidyläthanolamin sowie mehrere, nicht näher definierbare Polyglycerophosphatide. An Neutralfetten ließen sich Cholesterinester, Triglyceride und freie Fettsäuren nachweisen. In der Aminosäurechromatographie konnten elf Aminosäuren - Asparaginsäure, Glutaminsäure, Serin, Glycin, Alanin, Arginin, Taurin, Valin, Methionin, Leucin und Tyrosin - sowie verschiedene Peptide definiert werden.

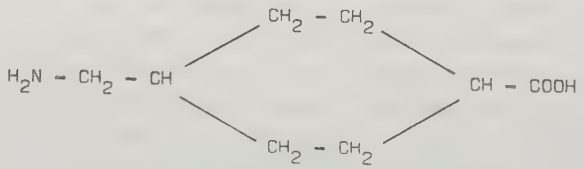
Ad 2. ε - Aminocapronsäure (EACA), die als antifibrinolytisch wirksame Substanz von japanischen Autoren inauguriert wurde (OKAMOTO, 1959), ist eine dem Lysin (= α - ε - Aminocapronsäure) verwandte, nicht körpereigene Aminosäure vom ω -Typ mit der Strukturformel:

$$NH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - COOH.$$

Sie wirkt als kompetitiver Inhibitor des Proaktivators Plasminogen (MARX 1963, SCHMUTZLER 1963). Die Plasminogen-Plasmin-Umwandlung wird damit unterbunden. Außerdem wird bei höherer Dosierung noch eine direkte Hemmwirkung am Plasmin beobachtet (ALKJAERSIG u. Mitarb., 1959).

Neben diesem antifibrinolytischen Effekt soll EACA noch antiallergisch wirken (AUERSWALD u. DOLESCHEL 1962, OSWALD 1962, STACHER 1962). Nach HÖLLER u. LINDNER (1965) wird dabei die Aktivierung von α - Chymotrypsinogen zu Chymotrypsin inhibiert und damit die durch Chymotrypsin induzierte Histaminliberierung blockiert.

Ad 3. OKAMOTO u. OKAMOTO (1962) sowie OSHIBA u. OKAMOTO (1962) beschrieben in der 4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCHA) eine weitere antifibrinolytisch wirksame Substanz mit folgender Strukturformel:



Bedeutende fibrinolytische Aktivität hat allerdings nur die trans-AMCHA (MELANDER u. Mitarb., 1965).

Nach DUBBER u. Mitarb. (1965) soll trans-AMCHA im Vergleich zur antifibrinolytischen Aktivität der EACA zehnfach, nach MELANDER u. Mitarb. (1965) zwanzigfach stärker wirksam sein. WEIRAUCH (1966) konnte zeigen, daß je nach Aktivierungsgrad des fibrinolytischen Systems trans-AMCHA acht- bis zwanzigmal stärker antifibrinolytisch wirksam ist als EACA.

Der Wirkungsmechanismus besteht wie bei der EACA in einer Blockierung der Umwandlung des Plasminogens zu Plasmin (LOHMANN u. Mitarb., 1963, SCHLINDWEIN 1965). Außerdem soll nach SCHLINDWEIN (1965) noch der Angriff des Plasmins am Fibrin gehemmt werden. Die antifibrinolytische Wirksamkeit ist nach LOHMANN u. Mitarb. (1963) an einen bestimmten Abstand der terminalen Amino- und Carboxylgruppe gebunden. Die Autoren konnten zeigen, daß dieser Abstand sowohl bei der EACA wie auch bei der AMCHA etwa 7 Å beträgt.

Ebenso wie EACA scheint AMCHA eine antiallergische Wirkung zu besitzen. HATANO u. YAMAMOTO (1963), HATANO u. Mitarb. (1962) sowie YAMAMOTO u. HATANO (1965) berichteten, daß sie insgesamt 33 Patienten, die an Dermatitiden allergischer Genese litten, mit AMCHA behandelten. In 29 Fällen war die Behandlung wirkungsvoll. DUBBER u. Mitarb. (1965) sowie GÜLZOW u. Mitarb. (1967) konnten zeigen, daß AMCHA antitryptisch wirkt: Die Aktivierung von Trypsinogen durch Enterokinase wird durch AMCHA kompetitiv gehemmt, bei größerer Dosierung wird die proteolytische Aktivität von Trypsin nicht kompetitiv inhibiert (DUBBER u. Mitarb., 1965). Die Freisetzung von Plasmakininen im Zuge einer Fibrinolyse wird durch Plasminbildungshemmung nach AMCHA-Gaben verhindert. Die Kinin-Aktivierung durch Plasmakininasen wird durch therapeutisch angewandte Dosen von AMCHA jedoch nicht gehemmt (HAUSTEIN u. MARKWARDT, 1966).

Ad 4. Das Kombinationspräparat (Epsilon-Tachostyptan ®), das sowohl den gerinnungsaktiven Phospholipoidkomplex als auch die EACA enthält, besitzt damit zwei wirksame Prinzipien der Hämostase: In direkter Weise einen fördernden Effekt auf die Blutgerinnung und indirekt, wie besprochen, eine Hemmung der Fibrinolyse. Die Kombination ist besonders dort indiziert, wo eine komplexe Wirkung auf die Blutgerinnung angestrebt wird (SARVAN, 1968). Ein potenzierender Einfluß des PLK's auf die antifibrinolytische Wirkung der EACA konnte nach Untersuchungen von IMDAHL (1964) und EGLI u. SCHRÖDER (1968) nicht festgestellt werden. Andererseits mindert die beigefügte EACA die Wirkung des PLK's ebenso nicht

(IMDAHL, 1964). Es ist daher zu erwarten, daß das Kombinationspräparat derart auf die Hämostase wirkt, als wenn jedes der beiden Bestandteile isoliert verabreicht wird.

3. VERSUCHE ZUR BEEINFLUSSUNG DES TOXISCHEN LUNGENÖDEMS DURCH HÄMOSTYPTIKA

3. 1. Versuchsbeschreibung

3. 1. 1. Versuchstiere

Für alle Versuche verwendeten wir weibliche Mäuse, die weniger bissig und leichter sind als männliche. Es handelte sich dabei ausschließlich um virginelle SPF-Albinomäuse vom Stamm NMRI (Naval Medical Research Institute), die vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht Hannover-Linden bezogen wurden. Die Tiere wurden in einem vollklimatisierten Tierstall, der durch eine Klimaanlage auf eine konstante Temperatur von 23° C und 65 % relativer Luftfeuchte eingestellt war, gehalten. Als Futter erhielten sie das standardisierte Preßfutter Altromin R und Leitungswasser ad libitum, das in Trinkflaschen verabreicht wurde. Der Versuchsraum war für die erste Hälfte des Versuchsprogramms nicht klimatisiert; aus dem Grunde wurden die Tiere unmittelbar vor und nach dem Versuch in ein benachbartes, in identischer Weise vollklimatisiertes Labor gebracht. In der zweiten Hälfte des gesamten Versuchsprogramms war der Versuchsraum schließlich ebenfalls vollklimatisiert, so daß der Transport in den anderen Raum entfiel.

3. 1. 2. Versuchsaufbau

Die Versuchsapparatur baute sich aus folgenden Teilen auf:

1. Ein System für die Entwicklung und Speicherung von Stickstoffmonoxyd.
2. Ein Reaktionssystem zur Herstellung eines definierten Stickstoffdioxydluftgemisches.
3. Der Expositionsraum, in dem die Tiere mit diesem Gemisch begast wurden, und die Vernichtungsleitung. Über diese wurde das Gemisch, nachdem es im strömenden System den Expositionsraum durchlaufen hatte, abgeleitet.
4. Das analytische System, das eine genaue Konzentrationsbestimmung des Stickstoffdioxyds ermöglichte.

Ad 1. Als Lungenreizgas wählten wir Stickstoffdioxyd, das für quantitative Experimente mehrere Vorteile besitzt: Es ist auf bequeme und schnelle Art zu entwickeln und leicht zu speichern; man kann die Konzentration mit bewährten analytischen Methoden exakt bestimmen; die Reaktions- und Verhaltensweisen von Versuchstieren während und nach einer erfolgten Begasung sind in zahlreichen Experimenten studiert worden.

Unter Laborbedingungen erhält man Stickstoffdioxyd, indem man Stickstoffmonoxyd mit Hilfe von Sauerstoff nach der Reaktion

$$2\ NO + O_2 \longrightarrow 2\ NO_2$$

umsetzt.

Stickstoffmonoxyd wiederum läßt sich in großen Mengen entwickeln, wenn man Natriumnitrit mit Schwefelsäure versetzt:

$$H_2SO_4 + NaNO_2 \longrightarrow NaHSO_4 + HNO_2$$
$$3\ HNO_2 \longrightarrow HNO_3 + H_2O + 2\ NO$$

Im einzelnen sind wir folgendermaßen verfahren:
Eine 30 %-ige $NaNO_2$-Lösung wurde in einem luftdicht abgeschlossenen Rührwerk mit 50 %-iger H_2SO_4 versetzt (NOYES, 1925). Das so entwickelte NO wurde zur Säuberung von NO_2 und N_2O_4-Beimengungen durch zwei Waschflaschen mit konzentrierter Schwefelsäure geleitet. Auf diese Weise erhält man ein 99 %-ig reines Gas (WIRTH, 1930), das über gesättigte Kochsalzlösung in einem als Gasometer dienenden, großen Gasballon gespeichert wurde. Um einen druckkonstanten, kontinuierlichen Gasstrom während eines Versuches zu gewährleisten, wurde dieses Gasometer über eine Mariotte'sche Flasche mit Sperrflüssigkeit gespeist. In demselben Maße, wie NO aus dem Gasometer entnommen wurde, wurde das entstandene Volumendefizit durch nachströmende Sperrflüssigkeit aus der Mariotte'schen Flasche ersetzt. Als Sperrflüssigkeit diente gesättigte, wässrige Kochsalzlösung.

Ad 2. Das gespeicherte Stickstoffmonoxyd wurde schließlich, nachdem es eine weitere Schwefelsäure-Vorlage zur Trocknung passiert hatte, durch ein selbst konstruiertes Feindosierungsventil, das eine genaue Dosierung in Größenordnungen bis herab zu 0,01 l/h gestattete, dem Reaktionssystem zugeleitet. Mit Hilfe eines Rotameters wurde die durchströmende, aktuelle Stickstoffmonoxyd-Menge in l/h bestimmt.

Den zur Oxydation notwendigen Sauerstoff bezogen wir aus einer Stahlflasche. Durch ein Reduzierventil wurde der Strom auf 10 l/h genau eingestellt und mit Hilfe eines weiteren Rotameters kontrolliert. Vorher wurde der Sauerstoff zur Trocknung durch eine doppelte Schwefelsäure- und Glaswollevorlage geleitet und dann ebenso dem Reaktionssystem zugeführt.

Das Reaktionssystem bestand aus zwei Säulen, die mit Raschig'schen Glasringen aufgefüllt waren, um eine intensive Vermischung und reaktive Oberflächenvergrößerung zu erzielen. Die beiden Säulen hatten insgesamt ein Volumen von ca. 2 600 cm^3. Durchschnittlich strömten 254 cm^3 Gas pro Minute durch das System; somit errechnet sich eine Verweildauer von etwa zehn Minuten, die das Gas zum Durchströmen benötigte. Diese Zeit ist völlig ausreichend, um das NO zu NO_2 zu oxydieren. Bevor das Gasgemisch den Expositionsraum erreichte, wurde es in eine Mischkugel geleitet, in die eine Preßluftleitung mündete und die mit 2 000 l Luft pro Stunde für die nötige Durchmischung und Verdünnung sorgte. Die Preßluft wurde von hauseigenen Wasserringpumpen, die ölfrei arbeiteten, geliefert.

Ad 3. Der Expositionsraum war ein 185 l fassender, quaderförmiger Käfig, der aus einem Stahlrahmengehäuse bestand, in das Dickglaswände eingepaßt waren; lediglich die Decke bestand aus einer Stahllage, an der innen ein Ventilator angebracht war, der für eine kräftige und homogene Durchmischung des NO_2-Luftgemisches sorgte. Nach unseren Nachprüfungen entstanden keine Konzentrationsinseln. Der Käfig war durch ein waagerecht verlaufendes Drahtgitter, das in der Mitte eine Falltüre besaß, in zwei gleich große Etagen abgetrennt.

Um Lagekorrekturen der Versuchsmäuse im Expositionskäfig bei eingestellter Konzentration des Gasgemisches zu ermöglichen, hatten wir folgende Vorrichtung angebracht: In einer ausgesparten, kreisrunden Öffnung einer Glaswand war ein Kugelscharnier angebracht, das durch je eine Unterlegscheibe außen und innen völlig dicht abschloß. Die Kugel des Scharniers war zentrisch durchbohrt. Durch dieses Bohrloch führte ein hinreichend langer, an seiner Spitze rechtwinklig abgebogener Messingstab, der zwar voll abgedichtet in der Bohrung saß, jedoch leicht und beliebig weit vor- und zurückgeschoben werden konnte.

Über eine an der Decke angebrachte Vernichtungsleitung strömte das zugeführte Gas-Luft-Gemisch fortlaufend in einen Abzug.

Ad 4. Um die Konzentrationen des aktuellen Gas-Luft-Gemisches im Expositionskäfig zu bestimmen, bedienten wir uns zweier unabhängiger Methoden: Einmal der direkten spektrophotometrischen Routinemessung (a), zum anderen zur Kontrolle einer chemisch-analytischen Absorptionsmethode (b).

(a) Das Gas-Luft-Gemisch des Expositionsraumes wurde mit einer Saug-Pumpe fortlaufend über eine Glasleitung abgesaugt und dem Meßgerät zugeführt. Es handelte sich hierbei um das Spektralphotometer DK 2 der Firma Beckman, das durch eine Schreibvorrichtung eine fortlaufende graphische Aufzeichnung der aktuellen Konzentration gestattete. Die Messung erfolgte im Doppelstrahl-Prinzip, bei dem das Energieverhältnis der durch Proben- und Vergleichsküvette geleiteten Strahlung gemessen und miteinander verglichen wird. Beide Küvetten waren speziell angefertigte, 50 cm lange Gasküvetten. Das Gas-Luft-Gemisch wurde in die Probeküvette eingesaugt, in der Vergleichsküvette befand sich normale Außenluft. Die Messungen wurden bei 421 mμ (Wolframlampe), dem Absorptionsmaximum von Stickstoffdioxyd, durchgeführt. Das entsprechende Maximum für NO liegt bei 214,65 mμ. Durch noch vorhandenes NO im Gasgemisch wird somit kein Störeffekt auf die Registrierung und Schreibung von NO_2 ausgeübt. Die jeweilige Konzentration konnte anhand einer Eichkurve abgelesen werden, die mit der chemisch-analytischen Methode gewonnen worden war und die die funktionelle Abhängigkeit der registrierten prozentualen Durchlässigkeit von der Gaskonzentration graphisch darstellte.

(b) Die Ausschläge des Spektralphotometers wurden von uns turnusmäßig überprüft. Wir verfuhren dabei nach der Phenoldisulfonsäure-Methode in der Modifikation nach JACOBS (1960). Die Stickstoffoxyde werden quantitativ in Nitrate übergeführt, als gelber Komplex mit Phenoldisulfonsäure im Zeiss-Spektrophotometer PMQ II photometriert, in Nitrit umgerechnet und auf das bei einer Analysen-Probe entnommene Gasvolumen bezogen. Daraus wird schließlich nach der Avogadroschen Regel die Konzentration des NO_2 in ppm bestimmt. Einzelheiten der Methode und Bestimmung sind bei JACOBS (1960) und STOCK (1965) aufgeführt.

3. 1. 3. Versuchsansatz

Die Tiere wurden wahllos in Gruppen zu je zehn Mäusen eingeteilt (einen Versuch ausgenommen, bei dem wir uns aus methodischen Gründen zu Achter-Gruppen entschlossen). Mit Pikrinsäure wurde der Rücken eines jeden Tieres mit einem bestimmten, festgelegten Farbmerkmal versehen. Wir achteten darauf, daß die Durchschnittsgewichte der einzelnen Gruppen in einem Versuch annähernd gleich waren und daß die Streuung der Einzelgewichte um das Durchschnittsgewicht der Gruppe möglichst klein war. Verständlicherweise konnte wegen des begrenzten Tiermaterials und -vorrates nicht

immer eine wünschenswerte Gewichtshomogenität erreicht werden. Immer jedoch wurden extreme Schwankungen vom Durchschnittsgewicht der einzelnen Gruppen und in der Streuung vom Mittelwert vermieden.

3. 1. 4. Versuchsdurchführung

Die Tiere wurden am Versuchstage zwischen 8.00 Uhr und 9.30 Uhr gewogen. Je nach Problemstellung wurden die Mäuse vor - prophylaktisch - oder nach der Begasung - therapeutisch - mit dem zu testenden Pharmakon behandelt. Dieses wurde in 0,9 %-iger NaCl so verdünnt, daß in 0,2 ml der Lösung - die Menge, die jeder Maus injiziert wurde - die entsprechende Dosis enthalten war. Die Kontrollgruppe erhielt als Placebo 0,2 ml 0,9 %-iger NaCl. Die Injektionen erfolgten in eine der vier Schwanzvenen.

Um gleiche Zeitverteilung der Behandlung für die zu vergleichenden Gruppen zu erreichen, wurde zunächst fortlaufend je die erste Hälfte und dann rückläufig je die zweite Hälfte der Gruppen behandelt.

Damit die Gruppen in und nach einem Versuch schnell und sicher auseinandergehalten werden konnten, steckten wir jede Maus unmittelbar vor Versuchsbeginn in eine 8 cm lange Zinkdrant-Reuse, die an ihren beiden offenen Enden durch Naturkorkstopfen verschlossen wurde. Die Korken kennzeichneten wir mit dem jeweiligen Gruppenmerkmal.

Jede Begasung ging über 30 Minuten. Bei Expositionsbeginn war eine bestimmte, konstante Stickstoffdioxyd-Konzentration bereits eingestellt. Das Einschleusen der Mäuse verursachte nur einen relativ geringen Konzentrationsverlust.

Vor der Präparierung der Lungen wurden die Tiere durch eine Dosis von 1 g/kg KG des Thiobarbiturates Butalital (Baytinal ^{R}), das i.p. verabreicht wurde, getötet. Innerhalb von 15 bis 30 Sekunden trat der Tod ein. Die Tötung der Mäuse in einem Versuch erfolgte in der gleichen Reihenfolge und nach dem gleichen Schema wie die Applikation des Pharmakons. Die getötete Maus spannten wir auf eine Korkplatte auf, die durch einen Ständer in schiefer Ebene fixiert wurde. Durch diese Lagerung wurde ein Abfließen des Lungenödemschaumes vermieden. Nach Freilegung des Bauchraumes wurde das Zwerchfell von caudal her durch stumpfes Eindringen mit einer geschlossenen Schere nahe dem Brustbeinansatz eröffnet. Je nach Ödemzustand kollabierte die Lunge darauf verschieden stark. Durch

einen Parasternalschnitt wurde der Thorax vollständig eröffnet und die Trachea bis zum Kehlkopf freipräpariert. Dicht oberhalb des Larynx wurden Trachea und Ösophagus gemeinsam durchtrennt, die Lungen an der oberen Thorax-Apertur freigelegt, an dem Trachea-Ösophagus-Strang angehoben und nach Durchtrennung des Ösophagus' im unteren Mediastinum herausgenommen. Nachdem Herz und Thymusdrüse abpräpariert worden waren, wurde die Lunge auf Filterpapier kurz abgestreift und dadurch von Blutresten und Koagula befreit. Anschließend wurde die Trachea, an der die gesamte Lunge hing, auf einem s-förmig gebogenen Stahlhäkchen aufgespießt und das gesamte Häkchen-Lungen-Paket in einer Analysen-Waage gewogen. Wir stellten in dieser ersten Wägung somit das Feuchtgewicht der Lunge einschließlich des Hakengewichtes fest.

Für diesen gesamten Vorgang benötigten wir im Mittel weniger als zwei Minuten, so daß wir auch eine größere Menge an Versuchstieren in relativ kurzer Zeit präparieren konnten.

Die so aufbereiteten Lungen wurden an ihren Häkchen in nummerierter Reihenfolge auf einen Metallständer aufgehängt und bei -15^{o} C in einer Tiefkühlbox für 12 - 15 Stunden eingefroren. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurden sie in einem evakuierten Exsikkator, in den eine Petrischale mit dem stark hygroskopischen Phosphorpentoxyd hineingestellt worden war, für 24 Stunden (POULSEN, 1954) gefriergetrocknet. Unmittelbar danach wurde das Trockengewicht einer Lunge mitsamt Stahlhäkchen bestimmt.

Jedes Pharmakon wurde nach einem definierten Programm getestet, das aus fünf Versuchen bestand (lediglich zur Prüfung der AMCHA begnügten wir uns mit einem Versuch):

1. Dosis-Wirkungsversuch:

In einer Verdünnungsreihe wurde die Dosierung ermittelt, bei der sich das geringste toxische Lungenödem ausbildet, bei der also die Ödemhemmung am größten ist. Die Tiere wurden fünf Stunden nach Begasungsende getötet. Die Versuche wurden bei prophylaktischer und therapeutischer Applikation durchgeführt.

2. Versuch bei mehrmaliger Applikation:

Wir untersuchten dabei, ob die im Dosis-Wirkungsversuch ermittelte optimale Dosis bei mehrmaliger Applikation eine weitere Wirkungszunahme der Ödemhemmung zeigt. Das Pharmakon wurde sofort, 1,5 Stunden und 3 Stunden nach Begasungsende injiziert: Die 1.Gruppe wurde einmal (sofort post expositionem), die 2. Gruppe zweimal (sofort und nach 3 Stunden) und die 3. Gruppe dreimal (sofort, nach 1,5 Stunden und nach 3 Stunden) mit der Test-Substanz behandelt. Damit Injektionsanzahl und applizierte Flüssigkeitsmenge bei jeder Versuchsgruppe gleich waren, erhielten die 1. Gruppe nach 1,5 und 3 Stunden und die 2. Gruppe nach 1,5 Stunden 0,2 ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung.

3. Wirkungsdauer-Versuch:

Die im Dosis-Wirkungsversuch gefundene optimale Dosis wurde unmittelbar post expositionem appliziert. In definierten Zeitabständen wurde je eine Tiergruppe getötet und der Wassergehalt festgestellt.

4. Zeitintervall-Wirkungsversuch:

In diesem Versuch wurde die Wirkung des einzelnen Pharmakons in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Behandlung geprüft. Nach definierten Zeitabständen vom Begasungsende an wurde die optimale Dosis der Testsubstanz, die vorher im Dosiswirkungs-Versuch ermittelt worden war, verabreicht. Die Tötung der Mäuse erfolgte jeweils fünf Stunden nach Beginn der Behandlung.

5. Letalitätsversuch:

Wir begasten die Mäuse mit solchen Konzentrationen Stickstoffdioxyds, die empirisch einen gewissen Anteil der Kontrolltiere innerhalb der folgenden 18 Stunden töteten. Die Fragestellung des Versuches lautete, ob Todesrate und Überlebenszeit der Mäuse durch die optimale Dosis der betreffenden Pharmaka, die im Dosis-Wirkungsversuch ermittelt worden war, beeinflußt werden. Die Applikation erfolgte nach prophylaktischen und therapeutischen Gesichtspunkten.Als Meßdaten wurden die Überlebenszeit und die Todesrate notiert. Die begasten Mäuse wurden über 18 Stunden beobachtet. Nach unseren Beobachtungen starb über diese Zeitspanne hinaus in den folgenden vier Tagen keine weitere Maus.

Die Pharmaka bezogen wir ampullenfertig vom Hersteller; sie wurden vorschriftsmäßig gelagert. Jede Ampulle wurde erst unmittelbar vor Versuchsbeginn geöffnet und nach dem Versuchsende verworfen. Laut Deklaration waren in 5 ml der aus Rinderhirn hergestellten hämostyptischen Lösung 10 mg des PLK's gelöst *, vom Antifibrinolytikum EACA befanden sich in 5 ml 2 g **, in 5 ml der zweiten antifibrinolytischen Lösung waren 500 mg AMCHA gelöst ***, und im Kombinationspräparat befanden sich in 5 ml 10 mg des PLK's und 500 mg EACA ****.

3. 1. 5. Versuchsauswertung

Alle Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Drei Meßwerte bildeten die Grundlage für die Berechnung: 1. Das Körpergewicht einer Maus, das mit einer Genauigkeit von $\pm$ 0,1 g bestimmt wurde; 2. Das Gewicht einer feuchten Lunge mitsamt Haken. Die angewendete Präpariermethode der Lungen bedingte eine von uns ermittelte Fehlerbreite von $\pm$ 5 mg; 3. Das Gewicht einer trockenen Lunge mitsamt Haken. Die Fehlerbreite, die durch Auf- bzw. Abrunden der Meßergebnisse entstand, betrug im ungünstigsten Falle $\pm$ 0,5 mg. Sie ist daher zu vernachlässigen.

Die Ausrechnungen erfolgten mit der elektronischen Tischrechenmaschine "Ime 84".

Die Differenz von feuchtem Lungengewicht plus Haken ($L_f + H$) in g und trockenem Lungengewicht plus Haken ($L_t + H$) in g ergab den absoluten Wassergehalt (H_2O_{ab}) in g.

$$H_2O_{ab} = (L_f + H) - (L_t + H) \quad (g)$$
$$= L_f - L_t$$

Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde der absolute Wassergehalt einer Lunge durch Umrechnung auf 1 kg in relativem Wassergehalt (H_2O) ausgedrückt.

$$H_2O = \frac{H_2O_{ab}}{KG_M} \times 1\,000 \quad (g/kg)$$

KG_M = Körpergewicht der Maus.

(Alle weiteren Meß- bzw. Rechengrößen wurden in g/kg angegeben. Aus Vereinfachungsgründen soll im folgenden bei jedem Meß- oder Berechnungswert ausnahmslos der relative Wert in g/kg verstanden werden).

---

*Hormon-Chemie München ** Deutsche Hoffmann-La Roche AG
*** Farbenfabriken Bayer AG **** Hormon-Chemie München

Der arithmetische Mittelwert H_2O_m des Wassergehaltes eines Kollektivs war durch die Beziehung gegeben:

$$H_2O_m = \frac{\sum H_2O_i}{n}$$

H_2O_i stellt einen relativen Wassergehalt aus einer vollständigen Reihe dar.
n = Anzahl der Tiere in einem Kollektiv.

Die Standardabweichung s wurde nach dem Ausdruck bestimmt:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (H_2O_m - H_2O_i)^2}{n - 1}}$$

Die mittlere Abweichung vom Mittelwert war durch die Beziehung gegeben:

$$\varepsilon = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Die Prüfung auf signifikante Differenz zweier Mittelwerte H_2O_m wurde nach dem t-Test von STUDENT durchgeführt. Als Signifikanzschranke galt ein p von 0,05 (= 5 %); p stellt dabei die quantitave Formulierung der Irrtumswahrscheinlichkeit ("Irrtumsrisiko") in Relation zu 1 dar. 100 x p würde somit die Irrtumswahrscheinlichkeit in Prozent ausdrücken bzw. 100 - (100 x p) die prozentuale Wahrscheinlichkeit 100 x q, mit der die Differenz zweier Durchschnittswerte gesichert ist; entsprechend wäre q = 1 - p.

Um p zu bestimmen, wurde zunächst der t-Wert nach folgendem Ausdruck errechnet:

$$t = (H_2O_{m,1} - H_2O_{m,2}) \sqrt{\frac{n_1 + n_2 - 2}{n_1 + n_2} \times \frac{n_1 \times n_2}{s_1^2 (n_1 - 1) + s_2^2 (n_2 - 1)}}$$

In den meisten Versuchen war die Anzahl der Tiere in zwei vergleichbaren Gruppen identisch. Da hierbei $n_1 = n_2$ ist, vereinfacht sich der obige Ausdruck zu:

$$t = (H_2O_{m,1} - H_2O_{m,2}) \sqrt{\frac{n}{s_1^2 + s_2^2}}$$

Da $s^2 = \varepsilon^2 \times n$ ist, erhält man:

$$t = \frac{{}^{H_2O}m,1 - {}^{H_2O}m,2}{\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2}}$$

Nach dem ersten Ausdruck mußten wir verfahren, wenn $n_1 \neq n_2$ war. Dies war der Fall, wenn während oder nach einem Versuch in den beiden Vergleichsgruppen eine ungleich große Anzahl von Tieren gestorben war.

Der so berechnete t-Wert wurde bei einem Freiheitsgrad $F = n_1 + n_2 - 2$ in den "Wissenschaftlichen Tabellen Geigy" (1960) nachgeschlagen und der entsprechende p-Wert abgelesen. (Unter "Freiheitsgrad" versteht man das quantitative Maß für die Anzahl der "frei" voneinander unabhängigen, variablen Größen in einer Meßreihe; HENRYSSON, HASELOFF u. HOFFMANN 1960).

Wurde auf eine von null signifikante Differenz mehrerer ermittelter Mittelwerte geprüft, so wandten wir das Verfahren der Varianzanalyse an. Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, die Varianz (= s^2 = Durchschnittsquadrat DQ) der Meßwerte innerhalb der zu vergleichenden Grupen ($=DQ_{in}$ innerhalb der Gruppen) zur Varianz der Gruppenmittel ($=DQ_{zw}$ zwischen den Gruppen) in Beziehung zu setzen. Quantitativ wird so verfahren, indem man den Quotienten $F^* = \frac{DQ_{zw}}{DQ_{in}}$ bildet. Die so erhaltene Prüfgröße wird unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade, die für die vergleichbaren Kollektive gelten, im F-Test nach FISHER (1953) auf Signifikanz getestet. Die einzelnen F-Werte wurden wiederum aus den "Wissenschaftlichen Tabellen Geigy" (1960) entnommen. Ist der abgelesene Wert F kleiner oder gleich F^*, so sind die Mittelwerte bei einem $p = 0{,}05$ signifikant unterschiedlich.

Je nach Fragestellung des Versuches wurden im Rechengang zwei verschiedene Methoden der Varianzanalyse angewendet.

1.) Waren - wie z.B. in den Letalitätsversuchen - zwei Gruppen A und B zu vergleichen, bei denen jeder Einzelwert durch die Überlebenszeit (bzw. Todeszeitpunkt) der Tiere bestimmt wurde, so wurde folgendermaßen verfahren:

a.) Bestimmung der DQ_{zw}:

$$DQ_{zw} = \frac{\sum_{1}^{n}\sum_{1}^{k}(H_2O_{m,T} - H_2O_{m,G})^2 \times k}{FG}$$

Es bedeutet:

n = Anzahl aller Meßwerte

k = Anzahl der Meßwerte in einer Gruppe

$H_2O_{m,T}$ = Durchschnittswert des Wassergehaltes aller Meßwerte (Gesamtmittel)

$H_2O_{m,G}$ = Durchschnittswert des Wassergehaltes in einer Gruppe (Gruppenmittel)

FG = Anzahl der Freiheitsgrade = M - 1, wobei M = Anzahl der zu vergleichenden Gruppen

b.) Bestimmung der DQ_{in}:

$$DQ_{in} = \frac{\sum_{1}^{n}\sum_{1}^{k}(H_2O_{m,G} - H_2O_i)^2}{FG}$$

FG = n - M

2.) Wurden Versuchsergebnisse zweier Behandlungskollektive, die sich aus einer Anzahl von Gruppendurchschnittswerten zusammensetzten, auf ihre signifikanten Differenzen geprüft, so wurde die Varianzanalyse in der variierten Form nach WINNE (1965, 1967) angewendet. Der prinzipielle Unterschied zu dem ersten Auswertungsmodus besteht darin, daß sich hierbei jeder einzelne Gruppenwert als arithmetischer Mittelwert (Durchschnittswert) aus einer bestimmten Anzahl - in der Regel zehn - Einzelwerten ergibt. Bei dieser Berechnung werden nicht nur die einzelnen Durchschnittswerte sondern auch alle Einzelwerte in die Rechenoperation einbezogen. Mit der damit verbundenen Zunahme der Freiheitsgrade nimmt auch die Wahrscheinlichkeit für einen signifikanten Unterschied zweier Behandlungskollektive zu.

Unter Ödemgehalt wurde die Zunahme an Wasser über die Norm verstanden. Die Norm ist der physiologische Wassergehalt der nicht gereizten, gesunden Lunge. Der Ödemgehalt ÖG ergibt sich daher aus der Differenz

des Wassergehaltes nach Begasung ($=H_2O_{exp}$) und des physiologischen Wassergehaltes ($=H_2O_{ph}$).

$$\ddot{O}G = H_2O_{exp} - H_2O_{ph} \quad (g/kg).$$

Der physiologische Wassergehalt der Lunge ist, wie unsere Versuchsergebnisse zeigten, eine Funktion des Gewichtes. Er wurde daher für jedes Tier einzeln kalkuliert.

Als Ödemhemmung ÖH bezeichneten wir die unter dem Einfluß der verabreichten Pharmaka resultierende Differenz der Ödemgehalte von Kontroll- und Versuchsgruppe. (Ödemförderung war definitionsgemäß die Differenz der Ödemgehalte von Versuchs- und Kontrollgruppe):

$$\ddot{O}H = \ddot{O}G_k - \ddot{O}G_v \quad (g/kg).$$

Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde die Ödemhemmung bzw. -förderung in Prozent umgerechnet, wobei der größere Ödemgehalt - in der Regel der der Kontrollgruppe - = 100 % gesetzt wurde.
Daraus ergibt sich folgende Beziehung:

$$\ddot{O}H\ \% = 100 - \ddot{O}G_v\ \%$$

$$= 100 - \frac{100 \times \ddot{O}G_v}{\ddot{O}G_k}$$

$$= 100 \times \frac{\ddot{O}G_k - \ddot{O}G_v}{\ddot{O}G_k}$$

Die Wahrscheinlichkeit der unterschiedlichen Todesraten in zwei Versuchsgruppen des Letalitätsversuches wurde nach dem χ^2 -Test berechnet. Da nur immer zwei Gruppen zum Vergleich anstanden, konnte χ^2 nach der "2 x 2-Tafel" ermittelt werden (aus THER, 1965).

Die mittlere Überlebenszeit MÜZ der Tiere in einer Gruppe beim Letalitätsversuch wurde nach dem harmonischen Mittelwert errechnet:

$$M\ddot{U}Z = \frac{n}{\frac{1}{t_1} + \frac{1}{t_2} + \ldots\ldots + \frac{1}{t_n}}$$

Es bedeuten hierbei:
n = Anzahl der Tiere in einer Gruppe
t = Überlebenszeit eines Tieres
Für ein Tier, das überlebt, wurden $t = \infty$ und $\frac{1}{t} \rightarrow 0$ gesetzt.

In zwei Versuchen wurde, um eine mathematisch funktionelle Abhängigkeit des Wassergehaltes der Lungen vom Körpergewicht der Mäuse zu erhalten, die Regressionsgleichung $Y = bX + a$ errechnet. Anschließend wurde auf Linearität im F-Test geprüft. Ferner wurde im F-Test der "Trend" der Geraden, d.h. die signifikante Unterschiedlichkeit des Regressionskoeffizienten b gegen null, bestimmt.

Der von uns bestimmte Korrelationskoeffizient r informiert darüber, ob und inwiefern die beiden Variablen X und Y einer Regressionsfunktion voneinander abhängig bzw. unabhängig sind. Sein Wert liegt zwischen +1 und -1. Bei $r = 0$ sind die beiden Variablen voneinander unabhängig; bei $r = +1$ bzw. -1 sind sie voneinander ideal abhängig. Das Bestimmtheitsmaß B, das auch an Stelle des Korrelationskoeffizienten r angegeben werden kann und das den gleichen Aussagewert hat, ist durch die Beziehung gegeben: $B = r^2$.

In einem Versuch wurde auf signifikante Unterschiedlichkeit der Varianzen s^2 geprüft. Die Untersuchung erfolgte im Test nach BARTLETT.

3. 2. VERSUCHSERGEBNISSE

3. 2. 1. Beziehungen zwischen Wassergehalt der Lungen und Alter der Mäuse

3. 2. 1. 1. Bestimmung des physiologischen Wassergehaltes:

Um das Ödem, das nach Begasung mit Stickstoffdioxyd entsteht, quantitativ zu erfassen, muß der physiologische Wassergehalt normaler Lungen bekannt sein. Wir bestimmten daher den Wassergehalt normaler, nicht gereizter Lungen. Insgesamt wurden 51 Mäuse getötet, die von 20,1 g bis 32,0 g ein Spektrum kontinuierlich steigender Gewichte aufwiesen.

Tab. 1: Abhängigkeit des physiologischen Wassergehaltes einer Lunge vom Körpergewicht und somit vom Alter.
KG = Körpergewicht in g
H_2O = physiologischer Wassergehalt/Lunge in g/kg.

KG (g)	20,1	20,4	20,7	21,1	21,6	21,7	21,9	22,4	22,6
H_2O (g/kg)	6,12	5,88	6,81	5,31	6,57	6,31	5,89	6,38	5,71

KG (g)	22,6	22,9	22,9	23,2	23,3	23,3	23,3	23,4	23,6
H_2O (g/kg)	5,31	5,81	5,55	5,39	5,79	5,75	6,31	5,85	5,93

KG (g)	23,8	24,2	24,3	24,4	24,5	24,6	24,6	24,8	24,9
H_2O (g/kg)	6,05	5,87	5,88	5,25	5,92	5,45	5,77	5,60	5,26

KG (g)	24,9	25,0	25,5	25,6	25,8	26,2	26,4	26,4	26,6
H_2O (g/kg)	5,58	5,36	6,20	5,35	5,27	5,65	5,61	5,53	5,56

KG (g)	26,6	26,8	26,9	26,9	27,1	27,2	27,3	28,5	28,5
H_2O (g/kg)	4,85	6,08	5,54	5,06	5,13	5,18	5,42	5,12	5,51

KG (g)	28,8	29,7	30,7	31,7	32,7	32,9
H_2O (g/kg)	5,52	5,25	5,28	4,48	5,14	4,56

Tab. 2: Aus dem Zahlenmaterial der Tab. 1 errechnen sich folgende statistische Größen:

		Signifikanz
Funktionsgleichung	$Y = -0,107\ X + 8,305$	
Vertrauensbereich	$VB = Y \pm 0,677 \sqrt{0,02 + \frac{(X - 25,21)^2}{452,57}}$	
Linearität		$F^* = 1,506$ $F_{10;39/0,05} = 2,09$
"Trend"	$T = 0,107$	$F^* = 45,79$ $F_{1;49/0,05} = 4,04$
Bestimmtheitsmaß	$B = 0,479$	$F^* = 45,04$ $F_{1;50/0,05} = 4,03$
Korrelationskoeffizient	$r = -0,692$	

Daraus geht hervor: Linearität und "Trend" sind mit 95 % gesichert; die beiden Variablen X und Y sind mit $p = 0,05$ voneinander abhängig (vgl. Abb. 1).

3. 2. 1. 2. Ödemzunahme in Abhängigkeit zum Körpergewicht:

Es war naheliegend zu prüfen, ob die Ödemzunahme sich ebenso als eine abhängige Variable des Körpergewichtes im Sinne der linearen Funktion $Y = bX + a$ bestätigt und ob sie eine Parallelverschiebung der obigen Gerade darstellt.

54 Mäuse mit ebenso gleichmäßig verteilten Körpergewichten wurden mit 83 ppm NO_2 begast. Der Wassergehalt jeder einzelnen Lunge wurde notiert und die Regressionsfunktion berechnet (vgl. Tab. 3 u. 4 und Abb. 2):

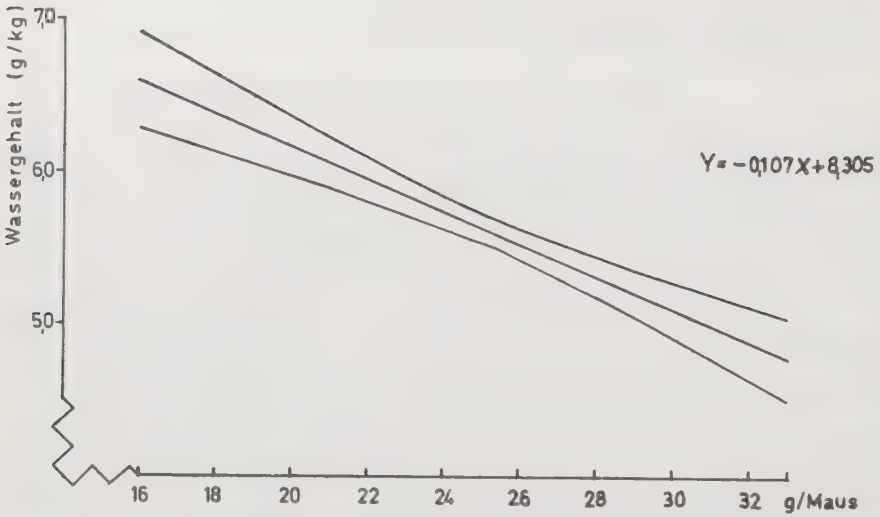


Abb. 1: Regressionsgerade und Vertrauensgrenzen des physiologischen Wassergehaltes der Lungen (in g/kg) in Abhängigkeit zum Körpergewicht (in g).
X = Körpergewicht
Y = physiologischer Wassergehalt.

Tab. 3: Abhängigkeit des Wassergehaltes einer Lunge zum Körpergewicht - und somit vom Alter - nach einer halbstündigen Begasung mit 83 ppm NO_2. Die Tötung erfolgte fünf Stunden nach Begasungsende.
KG = Körpergewicht in g
H_2O = Wassergehalt einer Lunge nach Begasung in g/kg.

KG (g)	18,1	19,0	19,2	19,2	19,4	20,1	20,1	20,4	20,5
H_2O (g/kg)	7,13	6,89	8,65	6,93	7,53	6,87	8,11	6,57	7,02

KG (g)	20,5	20,9	21,2	21,5	21,8	22,0	22,0	22,2	22,2
H_2O (g/kg)	8,10	8,61	7,69	6,33	8,62	6,45	9,18	9,59	6,98

KG (g)	22,4	22,4	22,7	22,7	22,7	22,7	23,0	23,5	23,5
H_2O (g/kg)	9,46	8,04	6,34	8,72	8,28	11,72	8,00	8,72	8,94

KG (g)	23,7	23,7	23,8	24,1	24,1	24,5	24,5	24,8	24,8
H_2O (g/kg)	7,30	7,72	6,97	7,34	8,17	6,16	7,47	9,64	7,86

KG (g)	24,9	24,9	25,1	25,8	26,1	26,1	27,0	27,0	27,1
H_2O (g/kg)	8,23	7,15	10,48	8,88	7,93	7,51	7,22	7,48	7,05

KG (g)	27,6	27,8	28,1	28,5	28,5	28,5	30,3	30,8	32,2
H_2O (g/kg)	6,96	7,34	8,08	9,33	9,68	6,98	9,04	7,86	7,89

Tab. 4: Aus dem Zahlenmaterial der Tab. 3 errechnen sich folgende statistische Größen:

		Signifikanz
Funktionsgleichung	$Y = + 0{,}045\ X + 6{,}873$	
Vertrauensbereich	$VB = Y \pm 1{,}132\sqrt{0{,}019 + \frac{(X - 23{,}983)^2}{553{,}357}}$	
Linearität		$F^* = 0{,}534$ $F_{19;33/0,05} = 1{,}91$
"Trend"	$T = 0{,}045$	$F^* = 0{,}902$ $F_{1;52/0,05} = 4{,}04$
Bestimmtheitsmaß	$B = 0{,}017$	$F^* = 0{,}899$ $F_{1;53/0,05} = 4{,}01$
Korrelationskoeffizient	$r = 0{,}130$	

Daraus folgt: Die Linearität ist zwar zu 95 % gesichert, der "Trend" ist allerdings nicht signifikant. Die beiden Variablen sind voneinander unabhängig.

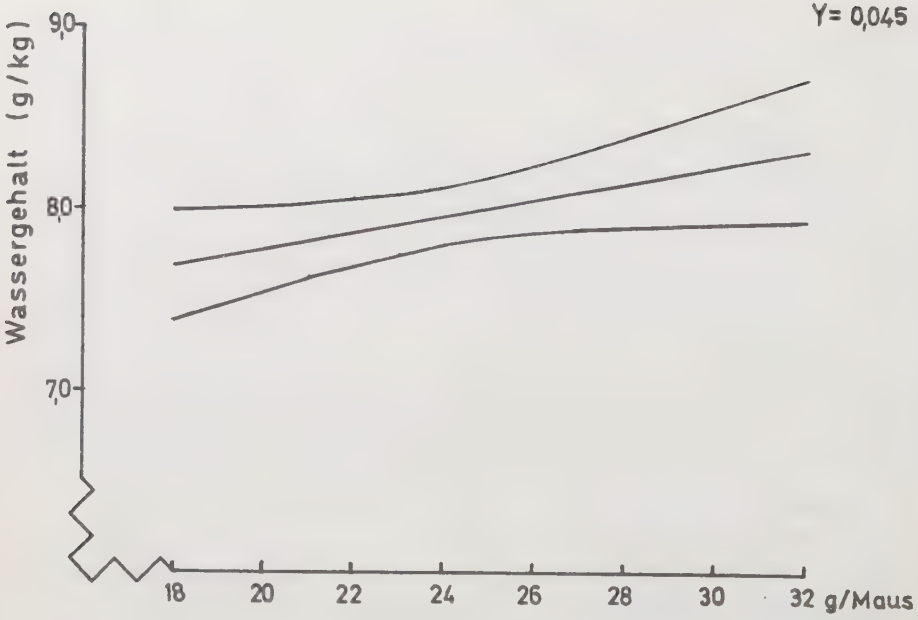


Abb. 2: Regressionsgerade und Vertrauensgrenzen des Wassergehaltes der Lungen (in g/kg) in Abhängigkeit zum Körpergewicht (in g) nach einer halbstündigen Begasung mit 83 ppm NO_2. Die Tötung erfolgte fünf Stunden nach Begasungsende.
X = Körpergewicht
Y = reaktiver Wassergehalt.

Der Ödemzuwachs bei 83 ppm ergibt sich mathematisch-formal aus der Differenz der Funktionsgleichungen des normalen Wassergehaltes Y_1 und der Funktionsgleichung des Wassergehaltes der Ödem-Lungen Y_2.

$$Y_1 = -0,107\ X + 8,305$$

$$Y_2 = 0,045\ X + 6,873$$

$$Y_1 - Y_2 = -0,152\ X + 1,432$$

Die statistische Prüfung bestätigt, daß kein Anhalt für Parallelität der beiden Geraden vorliegt ($F^* = 2,07$; $F_{49;52/0,05} = 1,60$).

3. 2. 2. Streuung der Einzelwerte und Varianzen mit und ohne Reusen

Die Reusen, die wir zu jedem Versuch verwendeten, hatten nicht nur die Aufgabe, Übersicht und schnelleres Arbeiten beim Sortieren der einzelnen Gruppen zu gewährleisten; vielmehr vermuteten wir einen weiteren Vorteil:

Bekanntlich laufen Mäuse, die in einen Käfig eingebracht werden, unruhig durcheinander. Je nach Temperament ist dabei die eine Maus agiler als die andere; das Atemminutenvolumen ist daher unterschiedlich groß. Weiterhin kriechen Mäuse, die Reizgasen exponiert werden, nach einer gewissen Zeit zu Gruppen zusammen und stecken ihre Schnauzen in das Fell der Nachbarmaus. Dadurch wird rein mechanisch und u.U. auch chemisch - da das Fell Feuchtigkeit und Fett enthält - ein gewisser, unkontrollierbarer Anteil des Reizgases abgefiltert.

Mit unserem Verfahren (s. S. 21) erreichen wir somit: 1. Das Atemminutenvolumen jeder exponierten Maus ist gleich oder annähernd gleich groß. 2. Die Möglichkeit entfällt, das Reizgas zu filtern. Wenn daher jede Maus annähernd die gleiche Menge und gleiche Konzentration des Reizgases einatmet, müßte die Streuung der Wassergehaltszunahme geringer sein als bei Vergleichsmäusen, die sich frei im Expositionskäfig bewegen können.

Wir teilten 30 Mäuse wahllos in zwei Gruppen zu je 15 Mäusen. Die erste Gruppe wurde in die Reusen eingebracht, die zweite Gruppe konnte sich frei bewegen. Beide Gruppen wurden zusammen in dem Käfig einer Stickstoffdioxydkonzentration von 98 ppm über eine halbe Stunde ausgesetzt.

Die beiden Mittelwerte H_2O_m (s. Tab. 5) sind zwar unterschiedlich groß; eine signifikante Differenz der beiden Mittelwerte kann jedoch nicht bestätigt werden ($p = 0{,}45$).

Die Prüfung, ob der Unterschied der beiden Varianzen s^2 signifikant ist, erfolgte im BARTLETT-Test:

$$\text{Prüfgröße} = 27{,}27$$
$$\chi^2 = 28{,}34$$
$$p = 0{,}50$$

Eine signifikante Differenz der beiden Varianzen ist damit nicht gesichert.

Tab. 5: Begasung zweier Gruppen bei 98 ppm NO_2 (Gruppe I "mit Reusen", Gruppe II "ohne Reusen"). Die Tötung erfolgte fünf Stunden nach Begasungsende. Der durchschnittliche Wassergehalt H_2O_m, die Varianzen s^2 und der mittlere Fehler ε wurden errechnet.

Gruppe I:

KG (g)	H_2O (g/kg)	H_2O_m (g/kg)	s^2	ε
21,7	7,33			
22,0	10,09			
22,6	11,28			
21,6	8,89			
21,4	9,21			
22,0	9,23			
21,4	12,62			
22,2	11,85	10,56	3,15	0,46
22,0	13,27			
23,1	8,87			
22,1	10,95			
19,8	13,03			
21,2	9,95			
21,1	9,53			
21,9	12,24			

Gruppe II:

KG (g)	H_2O (g/kg)	H_2O_m (g/kg)	s^2	ε
20,4	8,14			
20,3	7,98			
19,9	10,65			
22,1	7,51			
20,8	13,51			
20,5	14,44			
19,8	9,09			
19,3	10,78	10,47	5,17	0,59
20,4	11,42			
21,3	8,31			
18,6	12,85			
20,1	9,15			
19,3	10,57			
19,9	13,62			
21,8	9,04			

3. 2. 3. VERSUCHE ZUR ÖDEMHEMMENDEN WIRKUNG DER HÄMOSTYPTIKA

3. 2. 3. 1. Gerinnungsaktiver Phospholipoidkomplex (PLK)

1. Dosiswirkung

Prophylaktische Gabe:

Der PLK (Tachostyptan ^{R}) wurde in aufsteigender Dosierung prophylaktisch verabreicht. Unmittelbar nach der Applikation erfolgte die Gasexposition. Fünf Stunden nach Begasungsende wurden die Tiere getötet.

Tab. 6: Ergebnisse bei prophylaktischer Gabe des PLK's. Die Mäuse wurden über eine halbe Stunde mit 98 ppm NO_2 begast.

Anz. = Anzahl der Tiere pro Gruppe
KG_m = Durchschnittliches Körpergewicht einer Gruppe
$H_2O_m \pm \varepsilon$ = Durchschnittswert des Wassergehaltes einer Gruppe und "mittlerer Fehler"
ÖG = Ödemgehalt
ÖH = Ödemhemmung

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	22,2	98	Kontr.	12,71 ± 0,47	6,78	—	—
Gr.B	10	22,9		0,5	10,42 ± 0,47	4,57	32,6	0,002
Gr.C	10	23,2		1	9,41 ± 0,59	3,59	47,1	0,001
Gr.D	10	22,2		2	10,15 ± 0,61	4,22	37,8	0,002

Die Kontrollgruppe A hat mit einem durchschnittlichen Wassergehalt von 12,71 ± 0,47 g/kg und einem Ödemgehalt von 6,78 g H_2O/kg eindeutig das höchste Ausmaß. Die Differenz der übrigen Ergebnisse zum Kontrollwert ist hoch signifikant. Mit 1 mg/kg des PLK's wird die optimale Ödemhemmung mit 47,1 % erreicht (vgl. Tab. 6 und Abb. 3 u. 4).

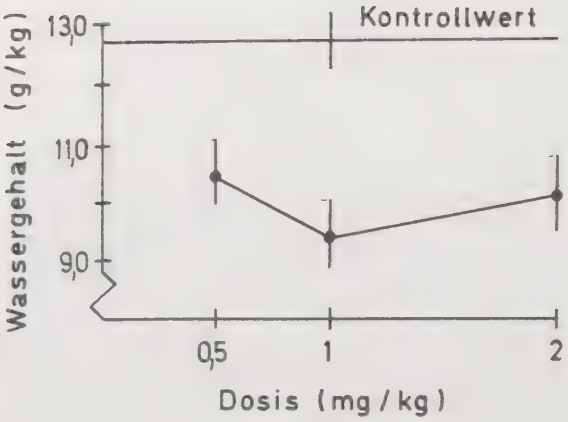


Abb. 3: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 98 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit des PLK's bei prophylaktischer Gabe.

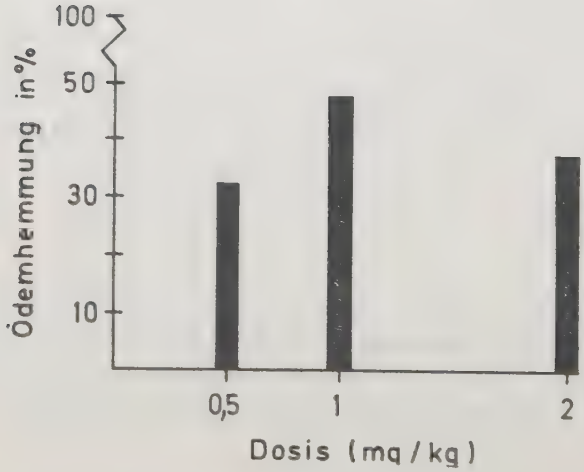


Abb. 4: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 98 ppm NO_2 bei prophylaktischer Gabe des PLK's.

Therapeutische Gabe:

Der PLK wurde therapeutisch verabreicht. Fünf Stunden nach Expositionsende wurden die Tiere getötet.

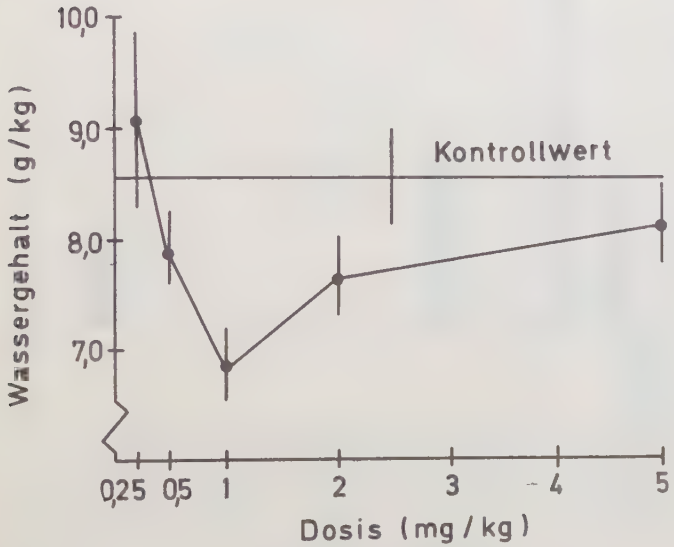


Abb. 5: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 73 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit des PLK's bei therapeutischer Gabe.

Die Gruppe B weist einen höheren Wasser- und Ödemgehalt auf als die Kontrollgruppe A. Die Differenz ist jedoch nicht signifikant. Bei Dosierung von 1 mg/kg zeigt die Gruppe D einen optimalen, hoch signifikanten Ödemhemmungseffekt (vgl. Tab. 7 und Abb. 5 u. 6). Prophylaktische und therapeutische Gaben wirken demnach gleichermaßen und zwar in der geringsten Dosis (0,25 mg/kg) verstärkend, bei 1 mg/kg optimal hemmend, bei höheren Dosen wiederum dann geringer (vgl. Abb. 3 - 6).

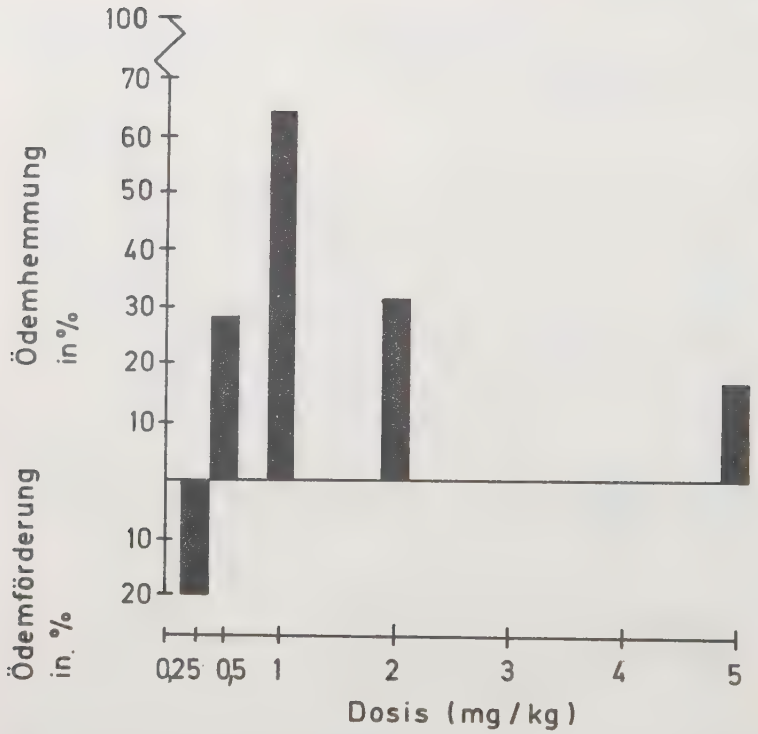


Abb. 6: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 73 ppm NO_2 bei therapeutischer Gabe des PLK's.

2. Mehrmalige Verabfolgung

Mit der im Dosis-Wirkungsversuch ermittelten optimalen Dosierung von 1 mg/kg wurden die drei Versuchsgruppen B, C und D einmal, zweimal bzw. dreimal therapeutisch behandelt. Die Gruppe B erhielt den PLK sofort post expositionem (p.e.), die Gruppe C sofort p.e. und nach 3 Stunden und die Gruppe D sofort, nach 1,5 und nach 3 Stunden. Die Tötung begann wiederum 5 Stunden p.e.

Tab. 7: Ergebnisse bei therapeutischer Gabe des PLK's in aufsteigender Dosierung nach Begasung mit 73 ppm NO_2 über eine halbe Stunde.
* = Ödemförderung

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	22,4	73	Kontr.	8,55 ± 0,40	2,64	—	—
Gr.B	10	22,3		0,25	9,08 ± 0,78	3,16	19,7*	0,28
Gr.C	10	22,1		0,5	7,83 ± 0,30	1,89	28,4	0,09
Gr.D	10	22,8		1	6,82 ± 0,30	0,95	64,0	0,002
Gr.E	10	23,1		2	7,65 ± 0,33	1,82	31,1	0,05
Gr.F	10	22,4		5	8,12 ± 0,34	2,21	16,3	0,21

Wie ersichtlich, bringt die zwei- und dreifache Gabe innerhalb der vorgegebenen Zeit keinen weiteren therapeutischen Erfolg. Die einmalige Gabe erbringt die optimale Ödemhemmung von 53,0 %, die Wirkung bei zwei- und dreimaliger Gabe fällt kontinuierlich ab (vgl. Tab. 8 und Abb. 7 u. 8). Bis auf das Ergebnis der Gruppe D sind die Durchschnittswerte der Versuchsgruppen vom Kontrollwert signifikant unterschiedlich.

Tab. 8: Ergebnisse bei mehrmaliger Verabfolgung des PLK's in der optimalen Dosierung von 1 mg/kg. Die Gruppe B erhielt den PLK sofort p.e., die Gruppe C sofort und 3 Stunden p.e., die Gruppe D sofort, 1,5 und 3 Stunden p.e.
AA = Anzahl der Applikationen des PLK's

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	AA	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	21,9	88	Kontr.	—	10,56 ± 0,57	4,60	—	—
Gr.B	10	21,5		1	1 x	8,16 ± 0,31	2,16	53,0	0,001
Gr.C	10	22,0		1	2 x	8,84 ± 0,63	2,89	37,2	0,03
Gr.D	9	22,1		1	3 x	9,72 ± 0,58	3,78	17,8	0,16

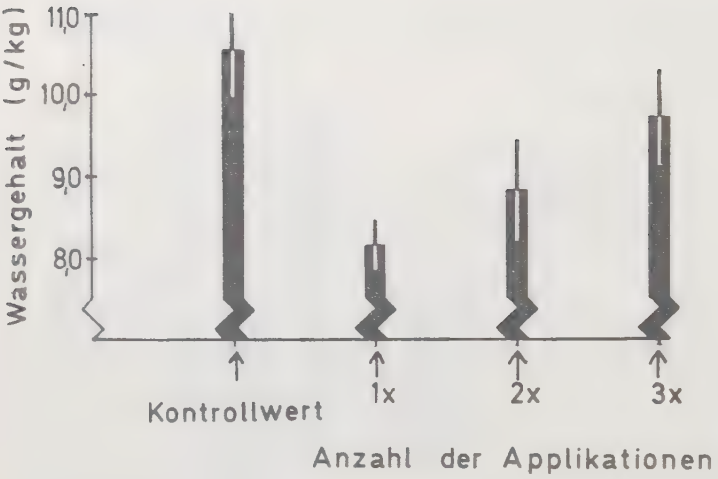


Abb. 7: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 78 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit zur mehrmaligen Applikation des PLK's (1 mg/kg/Dosis).

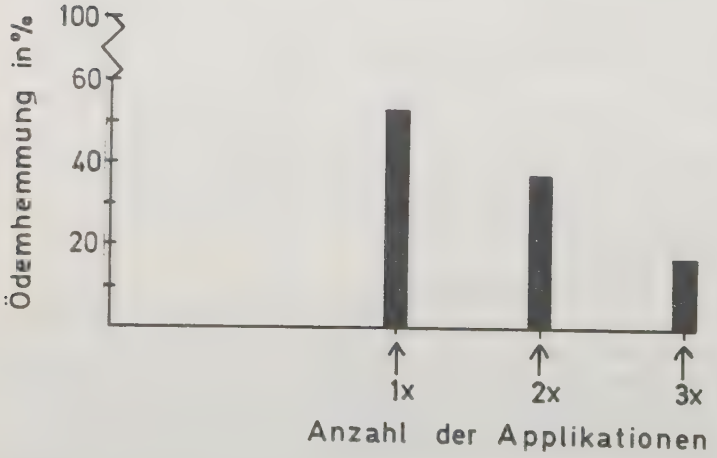


Abb. 8: Ödemhemmung nach Begasung mit 78 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit zur mehrmaligen Applikation des PLK's (1mg/kg/Dosis).

3. Wirkungsdauer

60 Mäuse wurden in 3 x 2 Gruppen eingeteilt. Jedes Gruppendoppel bestand aus einer Kontroll- und einer Versuchsgruppe. Unmittelbar nachdem alle Tiere gemeinsam mit Stickstoffdioxyd begast worden waren, erhielten sie 1mg/kg des PLK's. Nach einer Zeit - gemessen vom Ende der Exposition - von 4, 8 und 16 Stunden wurde je ein Gruppenpaar getötet.

Tab. 9: Der PLK wurde nach einer Begasung mit 65 ppm NO_2 über eine halbe Stunde in der optimalen Dosierung von 1 mg/kg sofort p.e. verabreicht. Die Tötung erfolgte 4, 8 und 16 Stunden p.e.
TB = Tötungsbeginn p.e.

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	TB (h)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)	Var.-Anal.
Gr.A	10	21,3	65	Kontr.	4	8,49 ± 0,45	2,46	63,4	0,002	Parall.-Versch.:
Gr.$\bar{A}$	10	21,1		1		6,95 ± 0,15	0,90			F^* =7,97
Gr.B	10	21,1		Kontr.	8	7,65 ± 0,24	1,60	10,6	0,31	$F_{1;54/0,05}$ =4,02
Gr.$\bar{B}$	10	20,9		1		7,50 ± 0,16	1,43			Dreh. u. Def.:
Gr.C	10	21,2		Kontr.	16	7,31 ± 0,23	1,27	5,5	0,47	F^* =5,76
Gr.$\bar{C}$	10	20,7		1		7,29 ± 0,11	1,20			$F_{2;54/0,05}$ =3,17

Der Wassergehalt der Kontrollgruppen fällt zunächst schneller und dann langsamer ab (vgl. Abb. 9). Bemerkenswert ist aber, daß bei den Versuchsgruppen als Ausdruck des hemmenden Einflusses des PLK's nach 4 Stunden der niedrigste Wassergehalt besteht, nach 8 Stunden steigt er wieder an, um dann konvergierend zum Kontrollwert nach 16 Stunden abzufallen.

Die Prüfung auf Signifikanz des Unterschiedes zweier entsprechender Wertepaare (Versuchs- und Kontrollgruppe) ergibt nur bei 4 Stunden mit p = 0,002 ein gesichertes Resultat; die beiden anderen Paare ergeben keine signifikante Unterschiedlichkeit (vgl. Tab. 9). Die Varianzanalyse der insgesamt 60 Versuchswerte liefert jedoch die Bestätigung dafür, daß beide Kurven signifikant unterschiedlich voneinander sind: Mit $F^* = 7,97$ ist eine Parallelverschiebung (Parall.-Versch.) mit 99 % Wahr-

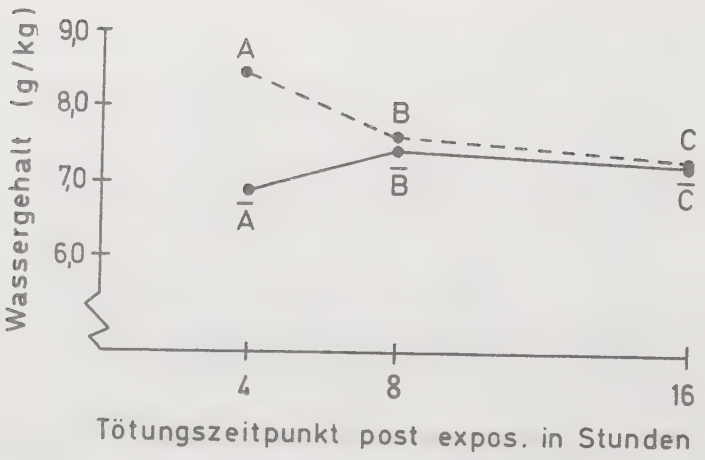


Abb. 9: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen bei Applikation von 1 mg/kg des PLK's nach Begasung mit 65 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit von der Tötungszeit.

- - - - Kurve der Kontrollgruppen

——— Kurve der Versuchsgruppen

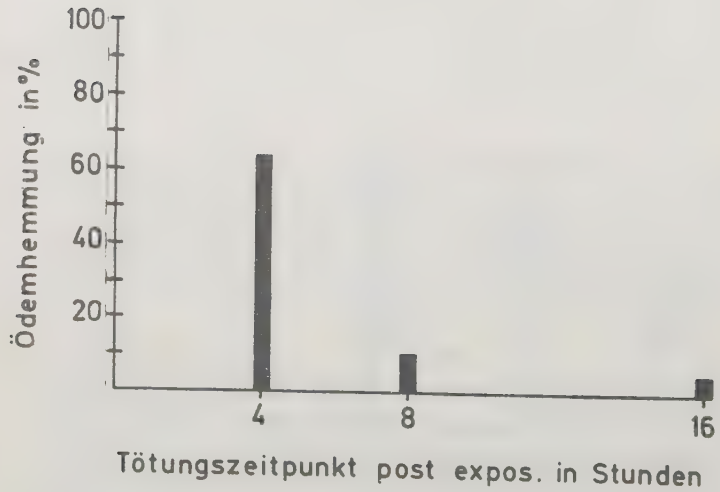


Abb. 10: Ödemhemmung bei Applikation von 1 mg/kg des PLK's nach Begasung mit 65 ppm NO_2 in Abhängigkeit von der Tötungszeit.

scheinlichkeit hoch signifikant gesichert ($F_{1;54/0,05} = 4,02$; $F_{1;54/0,01} = 7,12$). Die Prüfung der beiden Kurven auf Drehung und Deformierung (Dreh. u. Def.) ergibt ebenso eine hoch signifikante Differenz ($F^* = 5,76$; $F_{2;54/0,05} = 3,17$; $F_{2;54/0,01} = 5,01$). Eine Zufälligkeit der unterschiedlichen Kurvenläufe ist somit mit 99 % Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen.

4. Zeitintervall bis zur Gabe des PLK's

Sechs Gruppenpaare zu je 2 x 10 Mäusen wurden in definierten Zeitabständen vom Expositionsende an mit dem PLK behandelt. Aus versuchstechnischen Gründen wurde das gesamte Tiermaterial in zwei Kollektive zu 80 und 40 Mäusen aufgeteilt. Sie wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen begast und anschließend behandelt. Auf weitgehend identische Versuchsbedingungen, besonders hinsichtlich der Reizgaskonzentration, wurde streng geachtet. Die erste Doppelgruppe erhielt das Mittel sofort nach Expositionsende, die zweite nach 2 Stunden, die dritte nach 4, die vierte nach 8, die fünfte nach 16 Stunden und die sechste nach 24 Stunden. Jedes Gruppenpaar wurde jeweils 5 Stunden nach der Applikation des Pharmakons getötet.

Der Wassergehalt der Kontrollwerte (vgl. Abb. 11) sinkt innerhalb von 2 Stunden - von der fünften bis zur siebten Stunde - relativ schnell ab, hält in etwa dieses Niveau bis zur 21. Stunde und sinkt dann erneut ab. Die Versuchswerte zeigen - wenn man von der zweiten Gruppe absieht, die aus dem Rahmen fällt - eine Wirkung des PLK's noch nach Verstreichen von 16 Stunden. Die stärkste Ödemhemmung wird erzielt, wenn innerhalb der ersten vier Stunden nach der Exposition behandelt wird (vgl. Abb. 12); wiederum soll dabei der Meßwert der zweiten Gruppe nicht berücksichtigt werden. Eine spätere Applikation ist weniger wirksam.

Bis auf das erste und dritte Gruppenpaar ist bei der Prüfung der entsprechenden Mittelwerte im t-Test keine Signifikanz festzustellen (vgl. Tab. 10). Varianzanalytisch sind die beiden Kurven jedoch signifikant voneinander unterschiedlich ($F^* = 2,30$; $F_{6;104/0,05} = 2,19$); zu 95 % Wahrscheinlichkeit ist somit der Zufall ausgeschlossen.

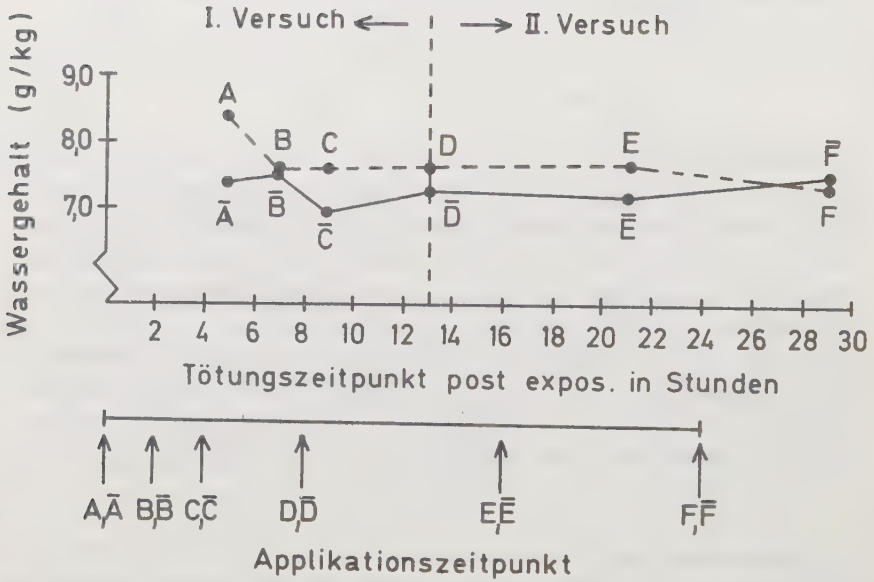


Abb. 11: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen nach Applikation des PLK's (1 mg/kg) in Zeitintervallen. Die Tiere wurden mit 77 ppm NO_2 im I. Versuch und mit 78 ppm NO_2 im II. Versuch begast. Nach Applikation des PLK's, die sofort, 2, 4, 8, 16 bzw. 24 Stunden p.e. erfolgte, wurden die Tiere jeweils 5 Stunden später getötet.

- - - - Kurve der Kontrollgruppen

——— Kurve der Versuchsgruppen

Tab. 10: Der PLK (1mg/kg) wurde nach der Begasung in definierten Abständen sofort, 2, 4, 8, 16 bzw. 24 Stunden p.e. verabreicht. Die Tötung erfolgte jeweils 5 Stunden nach Applikation. Der gesamte Versuch wurde in zwei Teilversuchen durchgeführt (I. Versuch: A/$\bar{A}$ - D/$\bar{D}$; II. Versuch: E/$\bar{E}$ und F/$\bar{F}$).
AZ = Zeitpunkt der Applikation in Stunden nach Begasungsende
+ = Ödemförderung

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	AZ (h)	H_2O_m + ε (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)	Var.-Anal.
Gr.A	10	21,6	77	Kontr.	Sof.	8,32 ± 0,28	2,33	—	—	
Gr.$\bar{A}$	10	22,5		1		7,33 ± 0,23	1,43	38,6	0,007	
Gr.B	10	22,1		Kontr.	2	7,57 ± 0,35	1,63	—	—	
Gr.$\bar{B}$	10	22,6		1		7,48 ± 0,27	1,59	2,5	0,42	
Gr.C	10	22,1		Kontr.	4	7,56 ± 0,21	1,62	—	—	
Gr.$\bar{C}$	10	22,0		1		6,95 ± 0,20	1,00	38,3	0,02	F^* = 2,30
Gr.D	10	21,7		Kontr.	8	7,60 ± 0,26	1,62	—	—	$F_{6;104/0,05}$ = 2,19
Gr.$\bar{D}$	10	22,0		1		7,25 ± 0,17	1,30	19,8	0,14	
Gr.E	10	21,3	78	Kontr.	16	7,65 ± 0,28	1,62	—	—	
Gr.$\bar{E}$	9	22,1		1		7,16 ± 0,23	1,22	24,7	0,10	
Gr.F	9	21,7		Kontr.	24	7,35 ± 0,31	1,37	—	—	
Gr.$\bar{F}$	9	22,4		1		7,51 ± 0,22	1,60	16,8+	0,34	

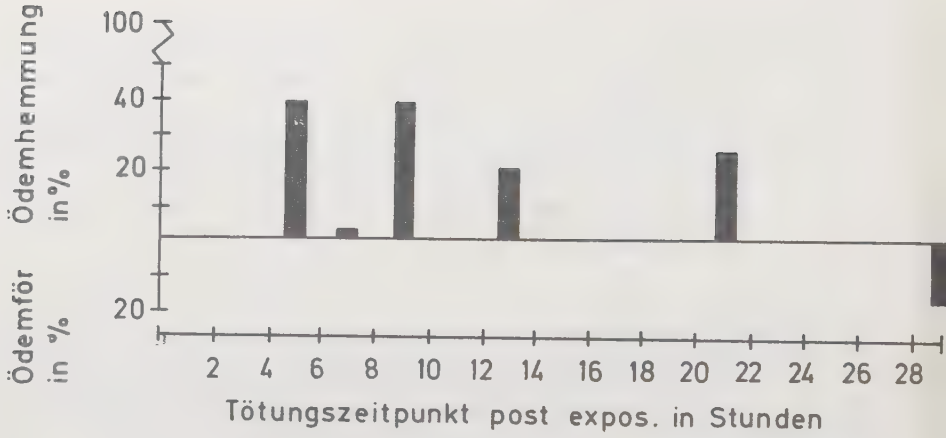


Abb. 12: Ödemhemmung nach entsprechender Intervallapplikation des PLK's (s. Abb. 11 und Text).

5. Letalität

Prophylaktische Gabe:

Ein Gruppenpaar, bestehend aus Kontroll- und Versuchsgruppe, wurde mit einer hohen Stickstoffdioxydkonzentration begast. Vor der Exposition wurden die Tiere mit 1 mg/kg des PLK's behandelt. Der Todeseintritt jeder Maus wurde notiert, als Überlebenszeit galt die Zeit vom Expositionsende bis zum Augenblick des Todes. Die Lungen aller Tiere wurden gewogen und der Wassergehalt festgestellt.

70 % der Tiere sind in der Kontrollgruppe gestorben, während in der Versuchsgruppe nur 40 % ad exitum kamen (vgl. Tab. 11 und Abb. 13). Im χ^2-Test bestätigt sich dieses Ereignis jedoch nur mit 82 % Wahrscheinlichkeit ($p = 0{,}18$). Die mittlere Überlebenszeit ist bei der Kontrollgruppe mit 3,32 Stunden geringer als bei der Versuchsgruppe. Die Varianzanalyse der beiden Kurven zeigt keine signifikante Unterschiedlichkeit.

Tab. 11: Letalität und mittlere Überlebenszeit bei Begasung mit 168 ppm NO_2 über 30 Minuten. Vor der Begasung wurde 1 mg/kg des PLK's verabreicht.
Let = Anzahl der gestorbenen Tiere in Prozent
MÜZ = Mittlere Überlebenszeit in Stunden

	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	Let (%)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	p (χ^2-T.)	MÜZ (h)	Var.-Anal.
Gr.A	168	Kontr.	70	16,57 ± 0,95	0,16	3,32	F^* = 0,05
Gr.B		1	40	16,53 ± 0,99		4,90	

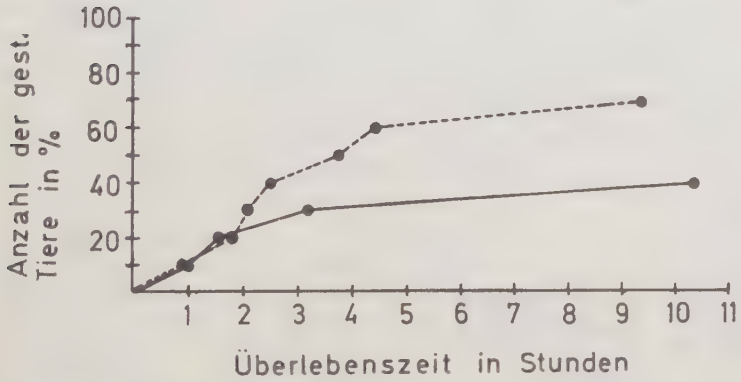


Abb. 13: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 168 ppm NO_2 über 30 Minuten; vor der Begasung wurde 1 mg/kg des PLK's verabreicht.
- - - - Kurve der Kontrollgruppe
——— Kurve der Versuchsgruppe

Tab. 12: Letalität und mittlere Überlebenszeit bei Begasung mit 182 ppm NO_2 über 30 Minuten. Vor der Begasung wurde 1mg/kg des PLK's verabreicht.

	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	Let (%)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	p (χ^2-T)	MÜZ (h)	Var.-Anal.
Gr.A	182	Kontr.	90	17,26 ± 1,03	0,30	0,55	$F^* = 0,77$
Gr.B		1	100	18,17 ± 0,64		0,93	

Die Unterschiedlichkeit der Letalitätsrate mit 90 % der gestorbenen Tiere in der Kontrollgruppe und 100 % in der Versuchsgruppe (vgl. Tab. 12 und Abb. 14) ist mit einem p = 0,30 nicht signifikant. Die mittlere Überlebenszeit ist mit 0,55 Stunden bei der Kontrollgruppe wiederum geringer als bei der Versuchsgruppe mit 0,93 Stunden. Der unterschiedliche Verlauf der beiden Kurven ist statistisch nicht gesichert ($F^* = 0,77$).

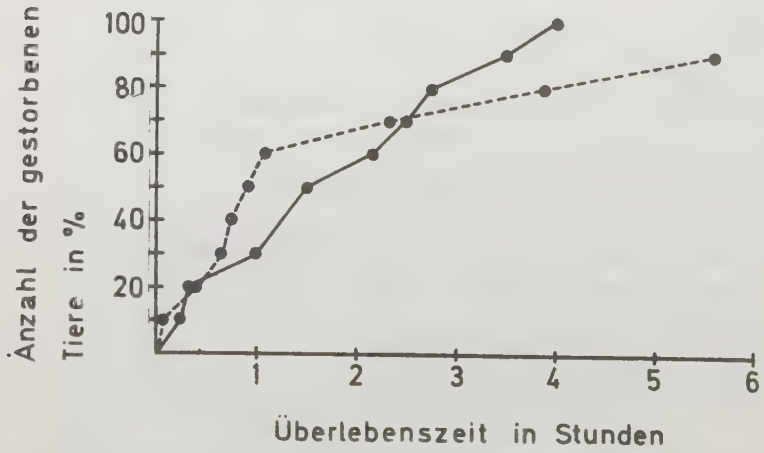


Abb. 14: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 182 ppm NO_2 über 30 Minuten; vor der Begasung wurde 1 mg/kg des PLK's verabreicht.

- - - - Kurve der Kontrollgruppe

——— Kurve der Versuchsgruppe

Therapeutische Gabe:
Der PLK wurde unmittelbar nach der Begasung verabreicht.

Tab. 13: Letalität und mittlere Überlebenszeit bei Begasung mit 180 ppm NO_2 über 30 Minuten. Unmittelbar nach Expositionsende wurde 1 mg/kg des PLK's verabreicht.

	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	Let (%)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	p (χ^2-T)	MÜZ (h)	Var.-Anal.
Gr.A	180	Kontr.	80	17,37 ± 0,61	0,33	1,74	F^* = 9,90
Gr.B		1	60	19,42 ± 0,60		6,70	$F_{1;12/0,01}$ = 0,33

Die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses - 80 % gestorbener Tiere in der Kontrollgruppe, 60 % in der Versuchsgruppe (vgl. Tab. 13 und Abb. 15) - besteht nur zu 66 % (p = 0,33). Hingegen ist die Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 6,7 Stunden im Gegensatz zu 1,74 Stunden bei der Kontrollgruppe eindeutig. Der unterschiedliche Kurvenverlauf ist mit 99 % Wahrscheinlichkeit gesichert (F^* = 9,90; $F_{1;12/0,01}$ = 9,33).

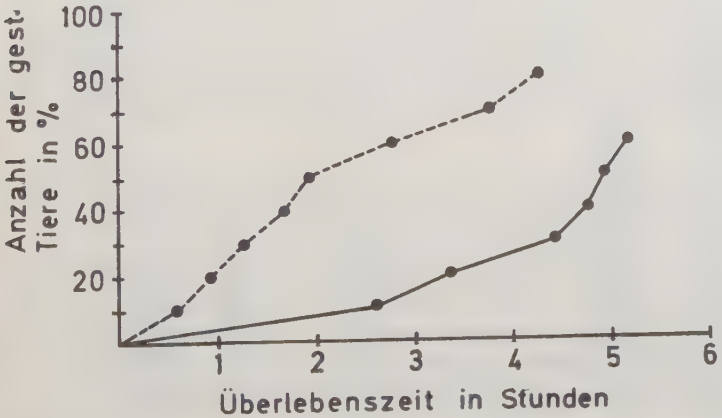


Abb. 15: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 180 ppm NO_2 über 30 Minuten; unmittelbar p.e. wurde 1 mg/kg des PLK's verabreicht.
- - - - Kurve der Kontrollgruppe
——— Kurve der Versuchsgruppe

3. 2. 3. 2. Epsilonaminocapronsäure (EACA)

1. Dosiswirkung

Prophylaktische Gabe:
Die Versuchsmäuse wurden unmittelbar vor der Exposition mit einer von Gruppe zu Gruppe ansteigenden Dosis der EACA behandelt und anschließend eine halbe Stunde mit 93 ppm NO_2 begast. Fünf Stunden später wurden die Tiere getötet.

Tab. 14: Ergebnisse bei prophylaktischer Gabe der EACA. Die Mäuse wurden über eine halbe Stunde mit 93 ppm NO_2 begast.

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	24,5	93	Kontr.	12,93 ± 1,22	7,25	—	—
Gr.B	10	23,6		25	12,42 ± 0,80	6,64	8,4	0,37
Gr.C	10	23,5		100	12,06 ± 0,73	6,27	13,5	0,27
Gr.D	10	23,6		250	11,96 ± 0,77	6,18	14,8	0,25
Gr.E	10	23,7		500	11,14 ± 0,83	5,37	25,9	0,12
Gr.F	10	24,4		600	10,77 ± 0,49	5,08	29,9	0,06

Mit einem Wassergehalt von 12,93 ± 1,22 g H_2O/kg liegt die Kontrollgruppe am höchsten. Im folgenden zeigt sich eine der Dosierungshöhe proportional verlaufende Ödemhemmung bzw. Abnahme des Wassergehaltes (vgl. Abb. 16 u. 17 und Tab. 14). Mit einer Dosierung von 600 mg/kg besitzt die Gruppe F den vergleichsweise niedrigsten Wassergehalt mit 10,77 ± 0,49 g H_2O/kg und die höchste Ödemhemmung mit 29,9 %. Keiner der Meßwerte ist jedoch vom Kontrollwert signifikant unterschiedlich (vgl. Tab.14).

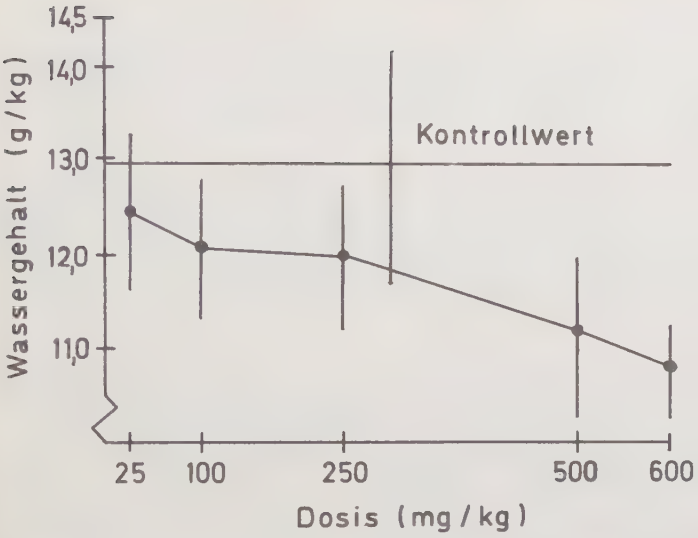


Abb. 16: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 93 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit der EACA bei prophylaktischer Gabe.

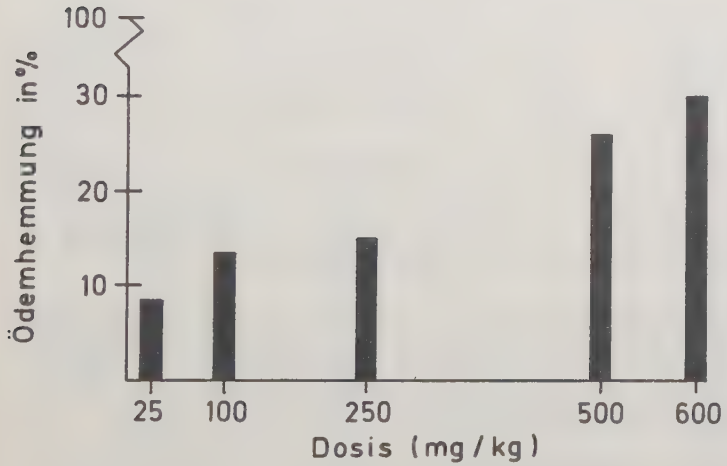


Abb. 17: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 93 ppm NO_2 über eine halbe Stunde bei prophylaktischer Gabe der EACA.

Therapeutische Gabe:

In einer fortlaufend ansteigenden Dosierungsreihe wurden die Mäuse nach der Begasung mit EACA behandelt und wiederum fünf Stunden nach Expositionsende getötet.

Die Ödemhemmende Wirkung verläuft auch hier proportional der Dosierungshöhe der EACA (vgl. Abb. 18 u. 19). Bei einer Dosis von 250 mg/kg bestehen der niedrigste Wassergehalt und die größte Ödemhemmung. Sämtliche Werte der Substanzgruppen sind signifikant bis hoch signifikant (vgl. Tab. 15)

Tab. 15: Ergebnisse bei therapeutischer Gabe der EACA in aufsteigender Dosierung nach Begasung mit 80 ppm NO_2 über eine halbe Stunde.

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	$H_2O_m \pm \epsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	23,7	80	Kontr.	10,95 ± 0,84	5,18	—	—
Gr.B	10	24,5		12,5	9,18 ± 0,58	3,50	32,4	0,05
Gr.C	10	24,1		25	8,88 ± 0,63	3,15	39,2	0,03
Gr.D	10	24,3		50	8,74 ± 0,53	3,04	41,3	0,02
Gr.E	10	23,9		100	8,74 ± 0,60	2,99	42,1	0,02
Gr.F	10	24,5		250	7,59 ± 0,29	1,91	63,1	0,001

Die Dosierung von 250 mg/kg, die in diesem Versuch den optimalen Ödemhemmungseffekt zeigt, sagt nichts darüber aus, ob eine noch höhere Dosierung eine weitere Ödemhemmung bewirkt. In einem ergänzenden Versuch wurde daher kontinuierlich bis herauf zu 1 000 mg/kg dosiert.

In diesem Versuch (vgl. Abb. 20 u. 21) wird die Dosierung von 600 mg/kg als optimal wirksam eingeklammert. Unter- und oberhalb dieser Dosierung sind der Wassergehalt erhöht und somit die Ödemhemmung vermindert. Alle Versuchsergebnisse sind hoch signifikant (vgl. Tab. 16).

Prophylaktisch wie therapeutisch erweist sich somit die Dosierung von 600 mg/kg EACA als optimal wirksam.

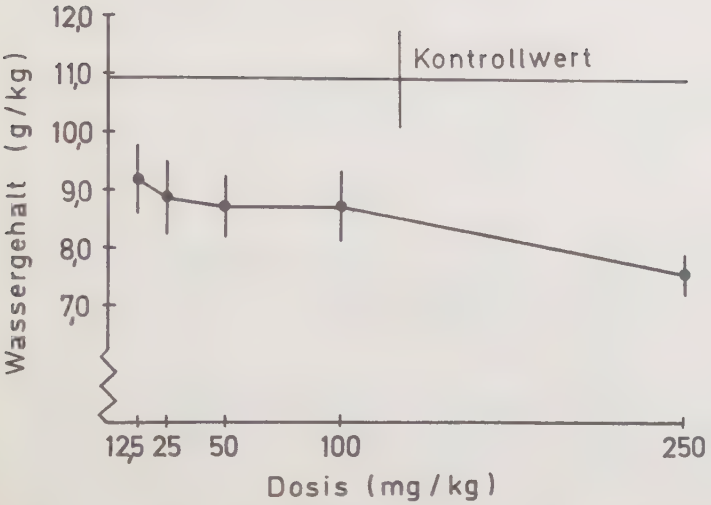


Abb. 18: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 80 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit der EACA bei therapeutischer Gabe.

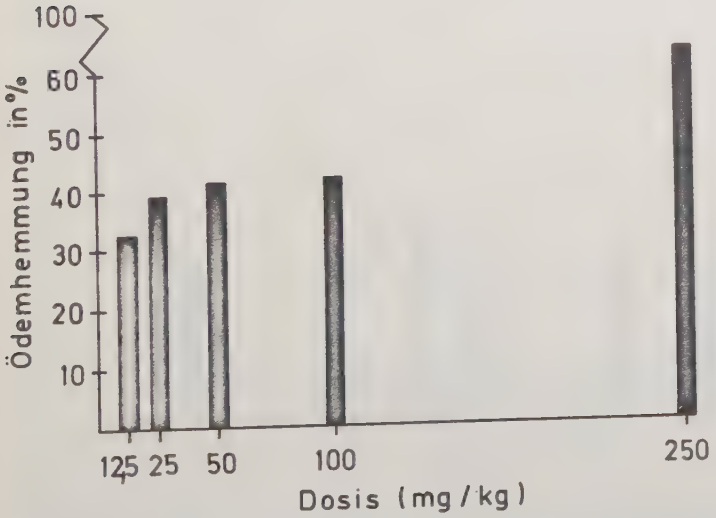


Abb. 19: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 80 ppm NO_2 über eine halbe Stunde bei therapeutischer Gabe der EACA.

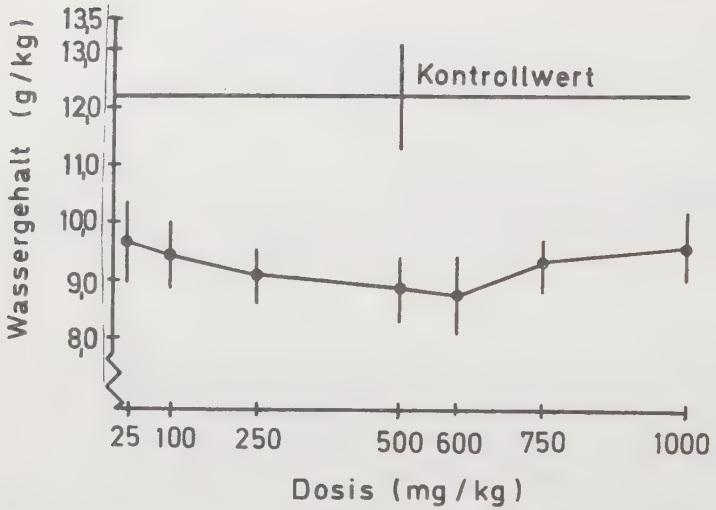


Abb. 20: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 84 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit der EACA bei therapeutischer Gabe.

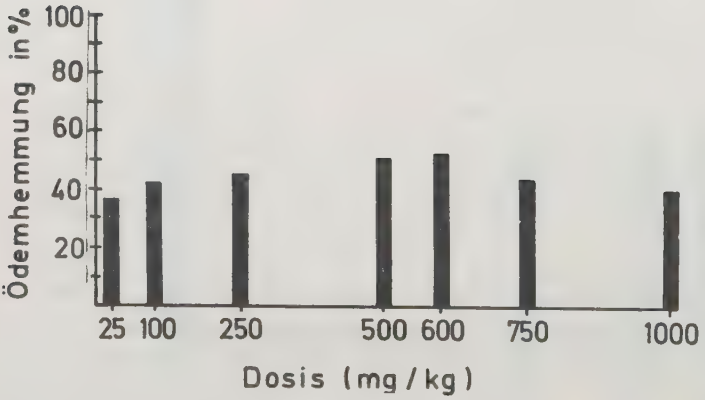


Abb. 21: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 84 ppm NO_2 über eine halbe Stunde bei therapeutischer Gabe der EACA.

Tab. 16: Ergebnisse bei therapeutischer Gabe der EACA in aufsteigender Dosierung nach Begasung mit 84 ppm NO_2 über eine halbe Stunde.

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	26,1	84	Kontr.	12,17 ± 0,87	6,66	—	—
Gr.B	10	26,7		25	9,65 ± 0,69	4,20	36,9	0,0[illegible]
Gr.C	10	25,3		100	9,42 ± 0,56	3,22	42,6	0,006
Gr.D	10	26,4		250	9,10 ± 0,53	3,62	45,6	0,004
Gr.E	10	25,2		500	8,86 ± 0,56	3,25	51,2	0,002
Gr.F	10	25,3		600	8,73 ± 0,67	3,13	53,0	0,003
Gr.G	10	25,4		750	9,31 ± 0,49	3,72	44,1	0,005
Gr.H	10	25,1		1000	9,56 ± 0,69	3,94	40,3	0,0[illegible]

2. Mehrmalige Verabfolgung

Nach halbstündiger Begasung mit 82 ppm NO_2 wurden die drei Versuchsgruppen B, C und D mit der als optimal ermittelten Dosis von 600 mg/kg unter Wahrung definierter Zeitabstände einmal, zweimal bzw. dreimal behandelt. Die Gruppe B erhielt die EACA sofort p.e., die Gruppe C sofort p.e. und nach 3 Stunden und die Gruppe D sofort, nach 1,5 und 3 Stunden. Die Tötung erfolgte 5 Stunden nach Expositionsende.

Tab. 17: Ergebnisse bei mehrmaliger Verabfolgung der EACA in der optimalen Dosierung von 600 mg/kg. Die Gruppe B erhielt die EACA sofort, 1,5 und 3 Stunden p.e.
AA = Anzahl der Applikationen der EACA

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	AA	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	22,6	82	Kontr.	--	8,34 ± 0,35	2,95	—	—
Gr.B	10	22,1		600	1 x	8,19 ± 0,48	2,25	23,7	0,14
Gr.C	10	23,1		600	2 x	8,25 ± 0,50	2,42	18,0	0,17
Gr.D	10	22,9		600	3 x	7,89 ± 0,29	2,04	30,8	0,03

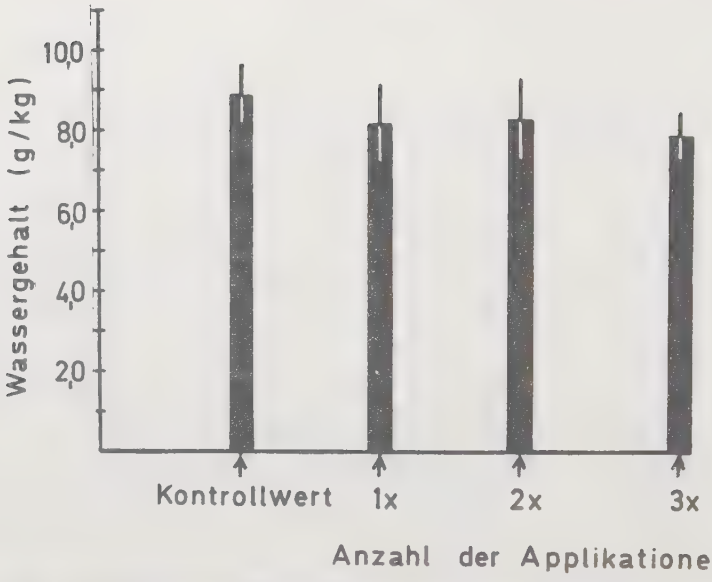


Abb. 22: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 82 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit zur mehrmaligen Anwendung der EACA (600 mg/kg/Dosis).

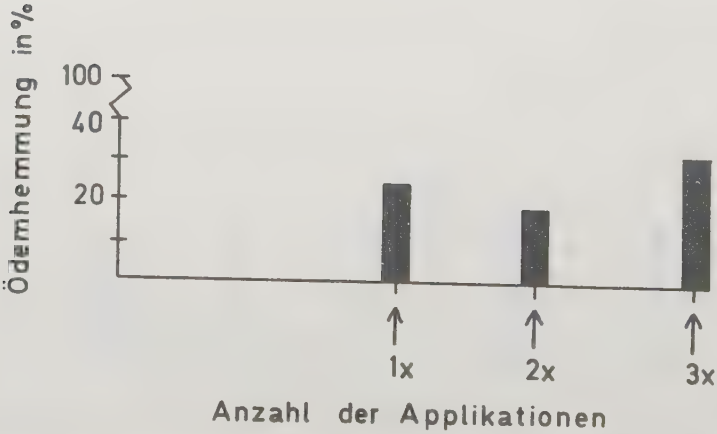


Abb. 23: Ödemhemmung nach Begasung mit 82 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit zur mehrmaligen Applikation der EACA. (600 mg/kg/Dosis).

Die dreimalige Applikation von 600 mg/kg EACA erweist sich als die wirksamste (vgl. Abb. 22 u. 23). Das Ergebnis ist signifikant ($p = 0,03$). Die Ergebnisse der Gruppe B und C hingegen sind nur mit 86 % ($p = 0,14$) bzw. 83 % ($p = 0,17$) gesichert.

3. Wirkungsdauer

In diesem Versuch stellten wir fest, welche ödemhemmende Wirkung die Gabe der EACA nach 4, 8, 16 und 24 Stunden p.e. noch hat. Aus versuchstechnischen Gründen wurde das gesamte Kollektiv von 80 Mäusen halbiert. Je 40 Mäuse wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen behandelt.

Unmittelbar nach der Begasung, die im I. Versuch 88 ppm NO_2 und im II. Versuch 89 ppm NO_2 betrug, wurden die Tiere mit einer Dosis von 600 mg/kg EACA behandelt und nach den oben definierten Zeitabständen getötet.

Tab. 18: Die EACA wurde nach einer Begasung mit 88 bzw. 89 ppm NO_2 über eine halbe Stunde in der optimalen Dosierung von 600 mg/kg sofort p.e. verabreicht. Die Tötung erfolgte 4, 8, 16 und 24 Stunden p.e. Aus versuchstechnischen Gründen wurde das gesamte Versuchskollektiv halbiert (I. Versuch: A/$\bar{A}$ und B/$\bar{B}$; II. Versuch: C/$\bar{C}$ und D/$\bar{D}$).
TB = Tötungsbeginn

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	TB (h)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)	Var.-Anal.
Gr.A	10	20,9	88	Kontr.	4	9,24 ± 0,63	3,17	10,7	0,34	Parall.-Versch. F* = 0,46 Dreh. u. Def. F* = 0,03
Gr.$\bar{A}$	10	20,4		600	4	8,95 ± 0,32	2,83			
Gr.B	10	20,3		Kontr.	8	8,82 ± 0,50	2,69	9,7	0,35	
Gr.$\bar{B}$	10	20,2		600		8,57 ± 0,40	2,43			
Gr.C	10	22,2	89	Kontr.	16	7,90 ± 0,46	1,97	0,0	0,42	
Gr.$\bar{C}$	10	23,2		600		7,79 ± 0,25	1,97			
Gr.D	10	22,3		Kontr.	24	7,57 ± 0,16	1,65	7,3	0,38	
Gr.$\bar{D}$	10	22,0		600		7,48 ± 0,24	1,53			

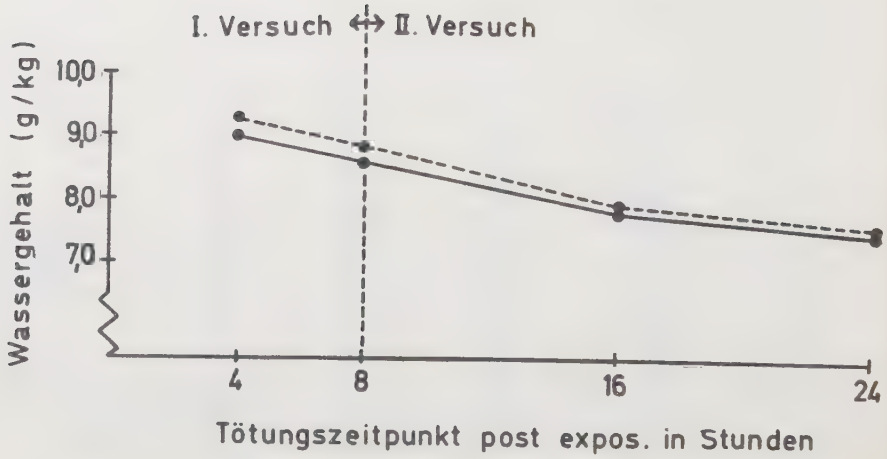


Abb. 24: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen bei Applikation von 600 mg/kg der EACA nach Begasung mit 88 bzw. 89 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit von der Tötungszeit. Der gesamte Versuch wurde in zwei voneinander getrennten Teilversuchen durchgeführt.
- - - - Kurve der Kontrollgruppen
——— Kurve der Versuchsgruppen

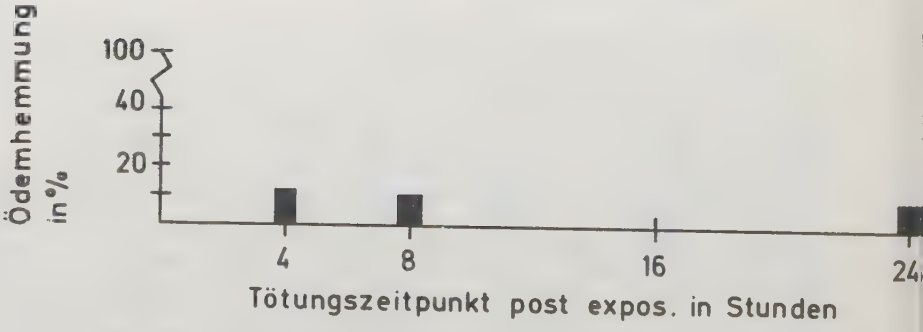


Abb. 25: Ödemhemmung bei Applikation von 600 mg/kg der EACA nach Begasung mit 88 bzw. 89 ppm NO_2 in Abhängigkeit von der Tötungszeit. I. Versuch: Tötung 4 und 8 Stunden p.e.; II. Versuch: Tötung 16 und 24 Stunden p.e.

Kontroll- wie auch Versuchswerte fallen über die 24-Stunden-Spanne kontinuierlich und fast parallel zueinander verlaufend ab (vgl. Abb. 24).

Die größte Ödemhemmung mit 10,7 % (Abb. 25) ist nach der 4-Stunden-Tötung festzustellen. Nach 8 Stunden ist sie bereits auf 9,7 % gesunken, nach 16 Stunden beträgt sie 0 %, nach 24 Stunden ergibt sich jedoch wiederum ein Anstieg (7,3 % Ödemhemmung).

Die Tendenz ist offensichtlich: Mit zunehmender Zeitspanne nehmen sowohl der Wassergehalt wie auch die Ödemhemmung ab.

In der statistischen Prüfung ist kein Versuchswert signifikant von seinem entsprechenden Kontrollwert unterschiedlich (vgl. Tab. 18). Ebenso ergibt sich keine Signifikanz in der varianz-analytischen Prüfung. Es bestätigt sich weder eine signifikante Parallelverschiebung (Parall.-Versch.) noch eine Signifikanz für Drehung und Deformation (Dreh. u. Def.). Damit kann nur eine rein zufällige Unterschiedlichkeit angenommen werden.

4. Zeitintervall bis zur Applikation der EACA

Vier Doppelgruppen, bestehend aus Kontroll- und Versuchsgruppen, wurden in definierten Zeitabständen nach dem Expositionsende mit 600 mg EACA/kg behandelt und jeweils 5 Stunden nach erfolgter Applikation getötet.

Der Wassergehalt der Kontrollwerte steigt zunächst als Zeichen der sich entwickelnden Ödemausbildung bis zur achten Stunde an, um dann wieder kontinuierlich abzufallen (vgl. Abb. 26).

Die Meßergebnisse der Vergleichsgruppen zeigen hingegen diesen Gipfel nicht. Sie fallen in der Tendenz langsam aber kontinuierlich ab. Die Gaben der EACA, die sofort und 3 Stunden p.e. verabreicht wurden, bewirken den größten Ödemhemmungseffekt (Abb. 27). Mit 33,6 % Ödemhemmung zeigt die Applikation nach 3 Stunden - entsprechend einem Tötungsbeginn nach 8 Stunden p.e. - die größte Wirkung. Die sich anbahnende Ödemausbildung wird wirkungsvoll unterdrückt. Die Gabe nach 8 Stunden ist schon weniger wirksam; die Applikation nach 24 Stunden ist schließlich wirkungslos (s. Abb. 27).

Tab. 19: Die EACA (600mg/kg) wurde nach der Begasung in definierten Abständen (sofort, 3, 8 und 24 Stunden p.e.) verabreicht. Die Tötung erfolgte jeweils 5 Stunden nach Applikation.
AZ = Zeitpunkt der Applikation in Stunden nach Begasungsende
+ = Ödemförderung

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	AZ (h)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)	Var.-Anal.
Gr.A	10	27,8	102	Kontr.	Sof.	13,40 ± 0,92	8,07	29,4	0,03	$F^* = 2,58$
Gr.$\bar{A}$	10	25,7		600		11,26 ± 0,57	5,70			$F_{4;68/0,05} = 2,51$
Gr.B	10	27,0		Kontr.	3	14,10 ± 1,26	8,68	33,6	0,04	
Gr.$\bar{B}$	10	26,1		600		11,28 ± 0,91	5,77			
Gr.C	9	26,1		Kontr.	8	11,77 ± 0,79	6,26	10,7	0,24	
Gr.$\bar{C}$	9	26,4		600		11,07 ± 0,58	5,59			
Gr.D	9	25,8		Kontr.	24	9,24 ± 0,78	3,70	$0,3^+$	0,42	
Gr.$\bar{D}$	10	27,3		600		9,09 ± 0,17	3,71			

Der Vergleich der Mittelwerte des reaktiven Wassergehaltes der ersten beiden Gruppenpaare ergibt signifikante Ergebnisse; bei den letzten beiden Gruppenpaaren wird die geforderte 95 %-ige Wahrscheinlichkeit nicht mehr erreicht (Tab. 19). Die Varianzanalyse liefert die Bestätigung, daß die beiden Kurvenverläufe voneinander signifikant unterschiedlich sind ($F^* = 2,58$; $F_{4;68/0,05} = 2,51$).

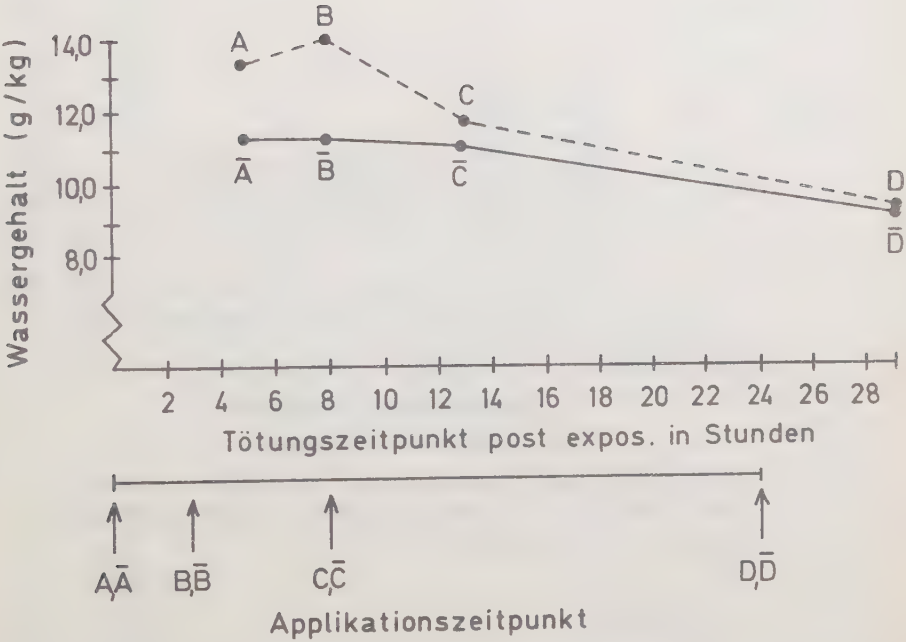


Abb. 26: Wassergehalt der Lungen nach Applikation der EACA (600 mg/kg) in definierten Zeitintervallen (Tab. 19 u. Text). Die Mäuse wurden mit 102 ppm NO_2 begast.

- - - - Kurve der Kontrollgruppen

——— Kurve der Versuchsgruppen

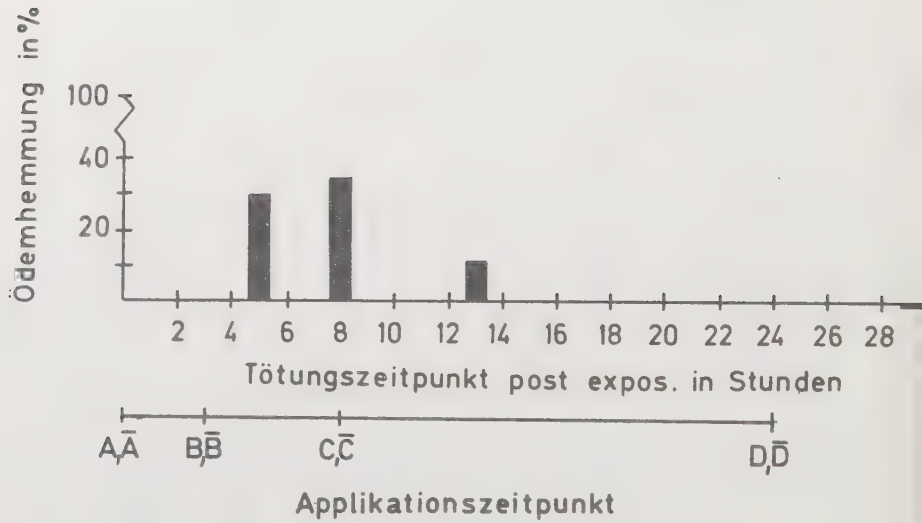


Abb. 27: Ödemhemmung nach Intervallapplikation (sofort, 3, 8 und 24 Stunden p.e.) von 600 mg/kg EACA. Die Tötung erfolgte jeweils 5 Stunden später.

5. Letalität

In einem Simultanversuch wurden die zwei Gruppenpaare A/Ā und B/B̄ eine halbe Stunde mit letalen NO_2-Konzentrationen begast. Das erste Gruppenpaar wurde prophylaktisch, d.h. unmittelbar vor Versuchsbeginn, mit 600 mg/kg EACA behandelt, das zweite Paar mit derselben Dosis therapeutisch, also unmittelbar p.e. Der Todeseintritt wurde bei jedem Tier notiert. Als Überlebenszeit ist die Zeit vom Expositionsende bis zum Todeseintritt zu verstehen.

Die Tiere, die vor der Exposition behandelt wurden, zeigten eine Letalitätsrate von 40 % bei der Kontrollgruppe und 50 % bei der Versuchsgruppe (Abb. 29). Bei der therapeutisch behandelten Gruppe starben 60 % in der Kontroll- und 70 % in der Versuchsgruppe (Abb. 29).

Die Letalitätsraten der Gruppen A und Ā bestätigten sich im χ^2-Test mit einer Wahrscheinlichkeit von 34 % ($p = 0{,}66$). Die entsprechende Ereignis-Wahrscheinlichkeit der Gruppen B und B̄ ist 36 % ($p = 0{,}64$).

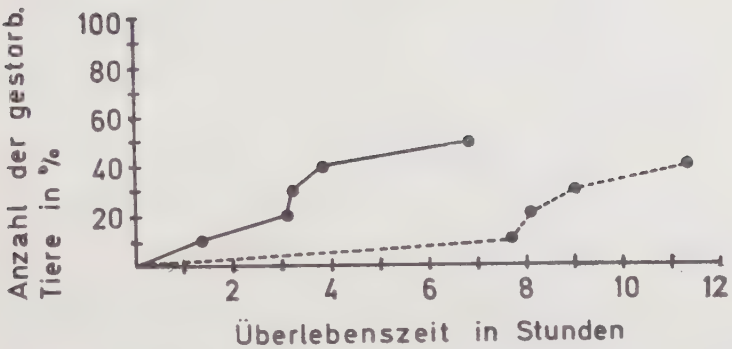


Abb. 28: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 155 ppm NO_2 über 30 Minuten; vor der Begasung wurden 600 mg/kg der EACA verabreicht.

- - - - Kurve der Kontrollgruppe

——— Kurve der Versuchsgruppe

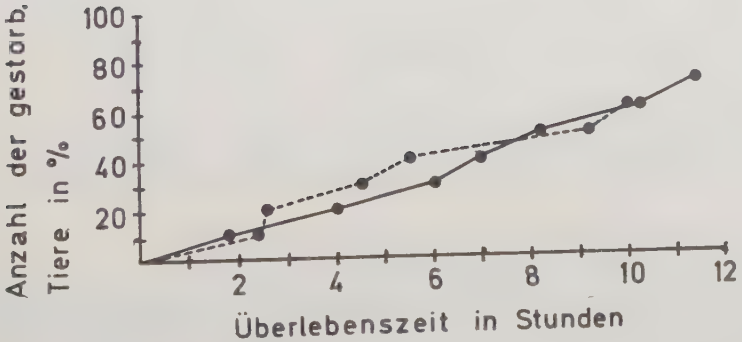


Abb. 29: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 155 ppm NO_2 über 30 Minuten. Die Applikation der EACA (600 mg/kg) erfolgte unmittelbar p.e.

- - - - Kurve der Kontrollgruppe

——— Kurve der Versuchsgruppe

Tab. 20: Letalität und mittlere Überlebenszeit bei Begasung mit 155 ppm NO_2 über 30 Minuten. Die EACA wurde dem ersten Gruppenpaar prophylaktisch, dem zweiten Gruppenpaar therapeutisch verabreicht. (600 mg/kg).

AZ = Zeitpunkt der Applikation
a.e. = ante expositionem (prophylaktische Gabe)
p.e. = post expositionem (therapeutische Gabe)
Let. = Anzahl der gestorbenen Tiere in %
MÜZ = Mittlere Überlebenszeit

	ppm NO_2	AZ	Dosis (mg/kg)	Let. (%)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	p (χ^2-T)	MÜZ (h)	Var.-Anal.
Gr.A	155	a.e.	Kontr.	40	15,34 ± 0,75	0,66	22,20	F^* = 19,10
Gr.$\bar{A}$			600	50	16,38 ± 1,04		5,71	$F_{1;7/0,05}$ = 5,59
Gr.B		p.e.	Kontr.	60	16,95 ± 0,89	0,64	7,15	F^* = 0,45
Gr.$\bar{B}$			600	70	14,76 ± 0,43		7,15	

Die mittlere Überlebenszeit der Kontrollgruppe A ist mit 22,2 Stunden beträchtlich länger als bei der entsprechenden Versuchsgruppe $\bar{A}$. Bei der therapeutischen Verabfolgung bestehen bei Kontroll- und Versuchsgruppe identische mittlere Überlebenszeiten (7,15 Stunden).

Die Kurven der Gruppen A und $\bar{A}$ unterscheiden sich signifikant ($F^* = 19,10$; $F_{1;7/0,05} = 5,59$). Für die Kurven der Gruppen B und $\bar{B}$ bestätigt sich keine signifikante Unterschiedlichkeit ($F^* = 0,45$).

3. 2. 3. 3. Aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCHA)

AMCHA ist wie EACA ein bekanntes, potentes Antifibrinolytikum (OKAMOTO, 1959). Nach Untersuchungen von MELANDER u. Mitarb. (1965) und KALLER (1967) soll dabei trans-AMCHA 8 bis 20 mal stärker antifibrinolytisch wirksam sein als EACA. Folgende zwei Fragen sollten daher im Versuch beantwortet werden:

1. Läßt sich, wie bei der EACA, eine ödemhemmende Wirkung nachweisen?
2. Bestätigen sich die Ergebnisse von MELANDER u. Mitarb. (1965) sowie KALLER (1967), daß AMCHA auch in dieser Indikationsstellung etwa 8 bis 20 mal stärker wirksam ist als EACA?

Zur Beantwortung dieser Fragen genügte lediglich der Dosiswirkungsversuch, den wir unter therapeutischen Gesichtspunkten durchführten:

In einem orientierenden Versuch wurde jede Versuchsgruppe mit 5, 25 bzw. 50 mg AMCHA / kg unmittelbar nach Begasungsende behandelt. Die Tötung erfolgte 5 Stunden post expositionem.

Ein Wirkungsmaximum von 23,8 % Ödemhemmung ist mit 5 mg/kg zu erzielen, ein Minimum mit einer Dosierung von 25 mg/kg. Bei 50 mg/kg ist die Ödemhemmung zwar wieder auf 22,8 % angewachsen, erreicht aber nicht ganz den Wert der Gruppe B (vgl. Abb. 30 u. 31 und Tab. 21).

Im t-Test erreicht kein Mittelwert des Wassergehaltes die erforderliche Signifikanz-Schranke von $p = 0,05$.

Tab. 21: Ergebnisse bei therapeutischer Gabe der AMCHA in aufsteigender Dosierung nach Begasung mit 89 ppm NO_2 über eine halbe Stunde.

	Anz.	$KG_{\bar{m}}$ (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	24,2	89	Kontr.	12,33 ± 1,30	6,61	—	—
Gr.B	10	23,9		5	10,79 ± 0,98	5,04	23,8	0,18
Gr.C	10	22,3		25	12,01 ± 0,93	6,09	7,9	0,42
Gr.D	10	22,8		50	10,97 ± 0,73	5,10	22,8	0,19

Es ist zu vermuten, daß der optimale Ödemhemmungseffekt bei einer Dosierung erreicht wird, die zwischen 5 und 25 mg/kg liegt. Diese Vermutung wurde in einem zweiten Versuch überprüft.

Wir exponierten in einem Simultanversuch insgesamt 8 Gruppen in einer Konzentration von 96 ppm NO_2 über eine halbe Stunde. Aus versuchstechnischen Gründen beschränkten wir uns ausnahmsweise darauf, je 8 Mäuse zu einer Gruppe zusammenzufassen. Jede nachfolgende Versuchsgruppe erhielt die doppelte Menge der Dosierung, die jede vorhergehende Gruppe erhalten hatte (vgl. Abb. 32 u. 33 und Tab. 22).

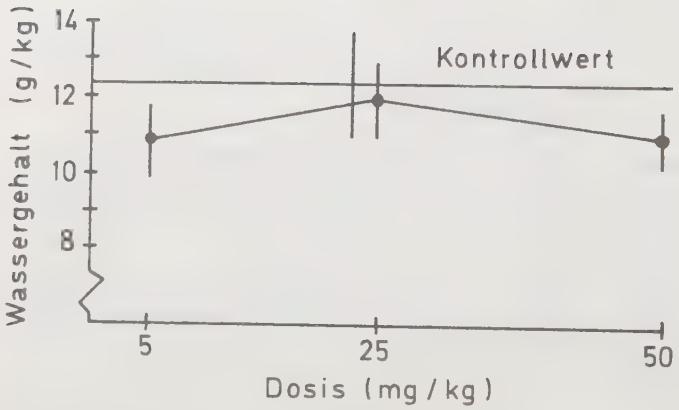


Abb. 30: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 89 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit der AMCHA (von 5 - 50 mg/kg) bei therapeutischer Gabe.

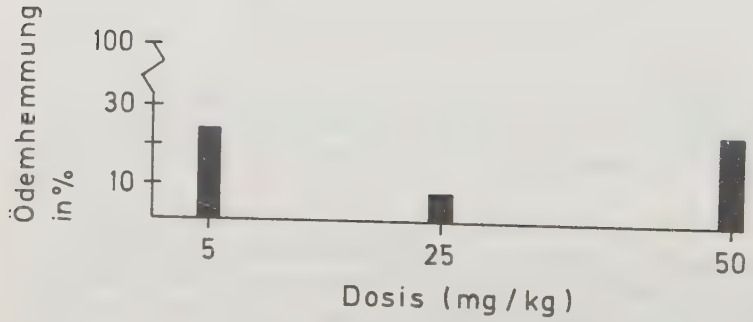


Abb. 31: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 89 ppm NO_2 bei therapeutischer Gabe der AMCHA.

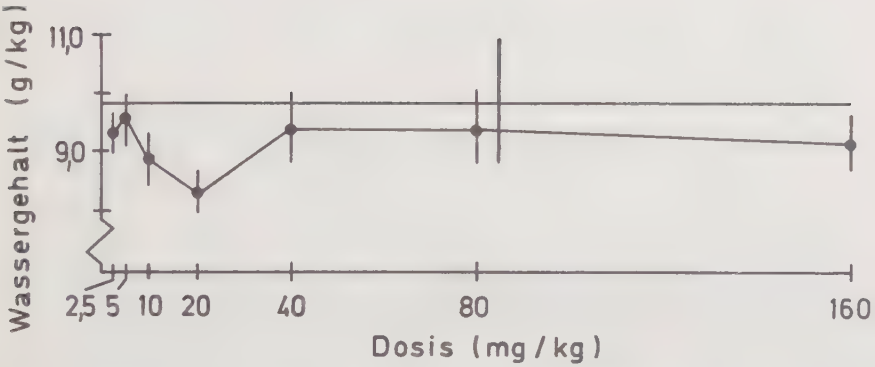


Abb. 32 Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 96 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit der AMCHA (von 2,5 - 160 mg/kg) bei therapeutischer Gabe.

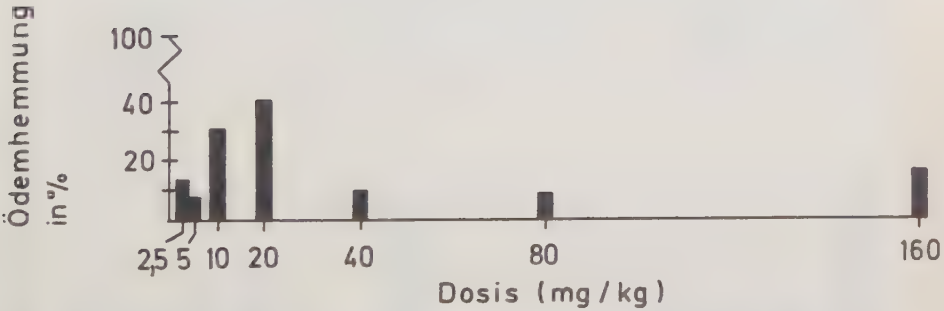


Abb. 33: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 96 ppm NO_2 über eine halbe Stunde bei therapeutischer Gabe der AMCHA.

Den optimalen Effekt erzielt man, wie vermutet, bei einer Dosierung von 20 mg/kg (Abb. 32 u. 33). Der Kurvenverlauf ist jedoch nicht streng dosisabhängig. So beobachtet man bei einer Dosierung von 10 und 20 mg/kg und wiederum bei 160 mg/kg eine abfallende Tendenz, während bei 2,5 und 5 mg/kg und wiederum bei 40 und 80 mg/kg der Wassergehalt ansteigt. Entsprechende Verhältnisse ergeben sich für die Ödemhemmung.

Keines der Ergebnisse ist signifikant (vgl. Tab. 22). Die größte Wahrscheinlichkeit - wenn auch keine signifikante - zeit die Gruppe E mit einem p = 0,09.

Tab. 22: Ergebnisse bei therapeutischer Gabe der AMCHA in aufsteigender Dosierung (2,5 - 160 mg/kg) nach Begasung mit 96 ppm NO_2.

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	8	21,4	96	Kontr.	9,85 ± 1,04	3,83	—	—
Gr.B	8	22,1		2,5	9,26 ± 0,31	3,32	13,3	0,30
Gr.C	8	21,7		5	9,56 ± 0,42	3,58	6,5	0,40
Gr.D	8	19,6		10	8,88 ± 0,44	2,67	30,3	0,20
Gr.E	8	21,9		20	8,26 ± 0,31	2,30	39,9	0,09
Gr.F	8	22,0		40	9,41 ± 0,56	3,46	9,7	0,36
Gr.G	8	22,6		80	9,38 ± 0,53	3,49	8,9	0,35
Gr.H	8	22,5		160	9,13 ± 0,47	3,23	15,7	0,27

3. 2. 3. 4. Hämostyptisches Kombinationspräparat (PLK und EACA)

1. Dosiswirkung

Prophylaktische Gabe:

In kontinuierlich ansteigender Dosierung des PLK's und der EACA wurde das Kombinationspräparat vor der Begasung verabreicht. Fünf Stunden nach Begasungsende wurden die Tiere getötet.

Mit steigender Dosierung nimmt der Wassergehalt zunächst steil und dann bei 2 : 100 mg/kg und 5 : 250 mg/kg flach verlaufend ab (vgl. Abb. 34); entsprechend proportional nimmt die Ödemhemmung zu (Abb. 35). Der Effekt bei einer Dosis von 5 : 250 mg/kg ist allerdings nur unwesentlich grösser als bei der Dosis von 2 : 100 mg/kg. 6,79 ± 0,13 g H_2O/kg bei einer Dosierung von 5 : 250 mg/kg stehen einem Wassergehalt von 6,80 ± 0,12 g H_2O/kg bei einer Dosierung von 2 : 100 mg/kg gegenüber; entsprechend ge-

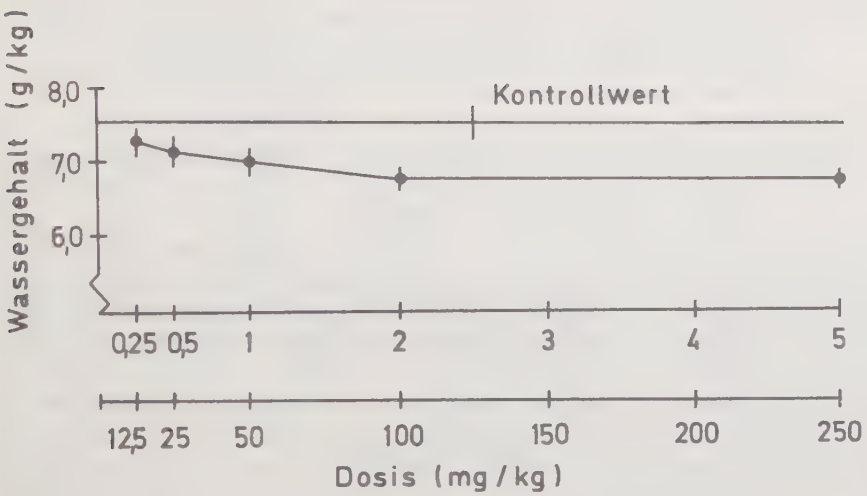


Abb. 34: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 88 ppm NO_2 in Dosisabhängigkeit des Kombinationspräparates (Dosierung von 0,25 : 12,5 - 5 : 250 mg/kg) bei prophylaktischer Gabe.

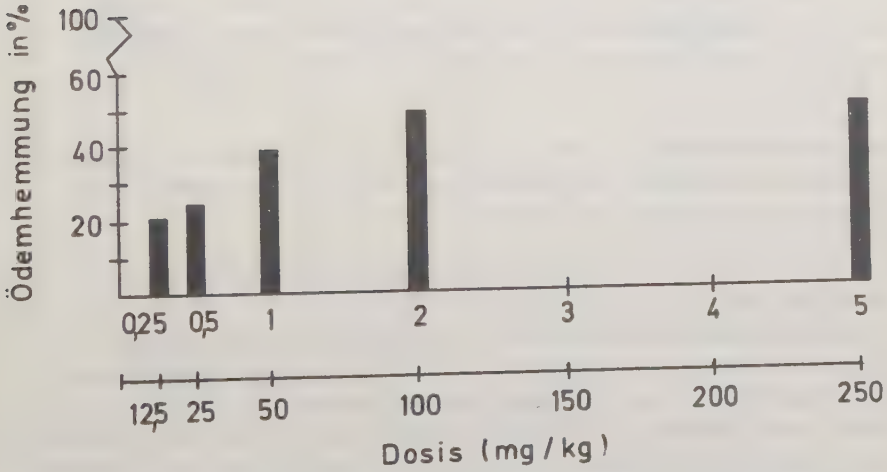


Abb. 35: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 88 ppm NO_2 bei prophylaktischer Gabe des Kombinationspräparates.

Tab. 23: Ergebnisse bei prophylaktischer Gabe des Kombinationspräparates in aufsteigender Dosierung (von 0,25 - 5 mg/kg des PLK's und 12,5 - 250 mg/kg der EACA). Die Tiere wurden über eine halbe Stunde mit 88 ppm NO_2 begast.

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (PLK : EACA) (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	22,1	88	Kontr.	7,53 ± 0,24	1,59	—	—
Gr.B	10	21,7		0,25 : 12,5	7,28 ± 0,18	1,26	20,8	0,21
Gr.C	10	21,9		0,5 : 25	7,16 ± 0,22	1,20	24,5	0,13
Gr.D	10	20,9		1 : 50	7,04 ± 0,18	0,97	39,0	0,06
Gr.E	10	21,7		2 : 100	6,80 ± 0,12	0,82	48,4	0,006
Gr.F	10	21,7		5 : 250	6,79 ± 0,13	0,81	49,1	0,007

ring ist die Differenz der Ödemhemmung von 49,1 % bei der Gruppe F und 48,4 % bei der Gruppe E.

Im t-Test ergibt sich nur eine Signifikanz für die Werte der Gruppe E und F (p = 0,006 bzw. 0,007). Für die übrigen drei Gruppen bestätigt sich keine Signifikanz (vgl. Tab. 23).

Therapeutische Gabe:
Das Kombinationspräparat wurde unmittelbar nach der Begasung in gleichermaßen ansteigender Dosierung verabreicht, Die Tiere wurden fünf Stunden nach Begasungsende getötet.

Die Ergebnisse zeigen keine konsequente Abhängigkeit von der Dosierung (vgl. Abb. 36 u. 37). Der Wassergehalt der Gruppe B (0,25 : 12,5 mg/kg), der Gruppe D (1 : 50 mg/kg) und der Gruppe E (2 : 100 mg/kg) liegt über dem Wassergehalt der Kontrollgruppe. Lediglich die Gruppe C (0,5 : 25 mg/kg) und die Gruppe F (5 : 250 mg/kg) zeigen eine ödemhemmende Wirkung, die jedoch mit 26,4 bzw. 27,2 % Ödemhemmung nicht sehr hoch ausfällt. Da jedoch im t-Test (vgl. Tab. 24) keines der Ergebnisse der Versuchsgruppen signifikant vom Kontrollwert unterschiedlich ist, darf man eine rein zufällige Verteilung annehmen.

Tab. 24: Ergebnisse bei therapeutischer Gabe des Kombinationspäparates in aufsteigender Dosierung nach Begasung mit 73 ppm NO_2 über eine halbe Stunde.
* = Ödemförderung

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (PLK : EACA) (mg/kg)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Dif)
Gr.A	10	21,7	73	Kontr.	7,23 ± 0,19	1,25	—	—
Gr.B	10	21,0		0,25 : 12,5	7,50 ± 0,29	1,44	15,2*	0,22
Gr.C	10	21,2		0,5 : 25	6,96 ± 0,13	0,92	26,4	0,13
Gr.D	10	21,1		1 : 50	7,31 ± 0,23	1,26	0,8*	0,40
Gr.E	10	21,2		2 : 100	7,38 ± 0,27	1,34	7,2*	0,33
Gr.F	10	20,8		5 : 250	6,99 ± 0,20	0,91	27,2	0,19

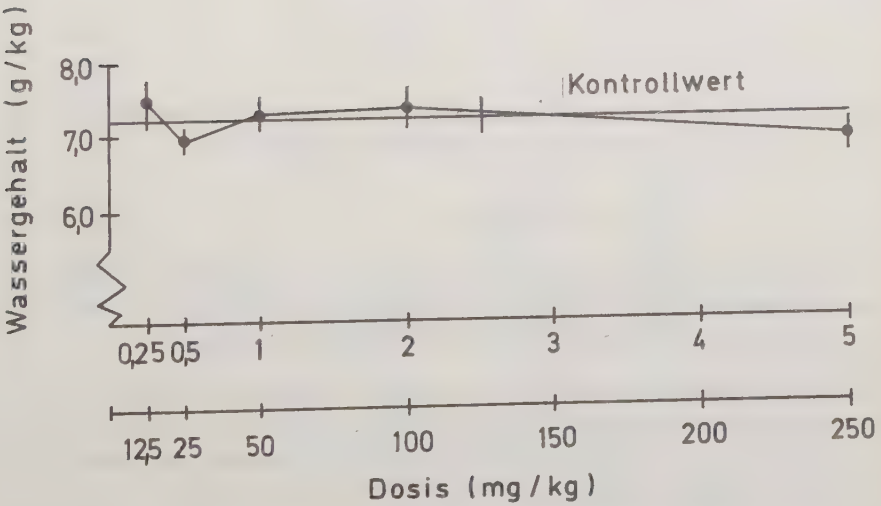


Abb. 36: Mittlerer Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 73 ppm NO_2 bei therapeutischer Gabe des Kombinationspräparates.

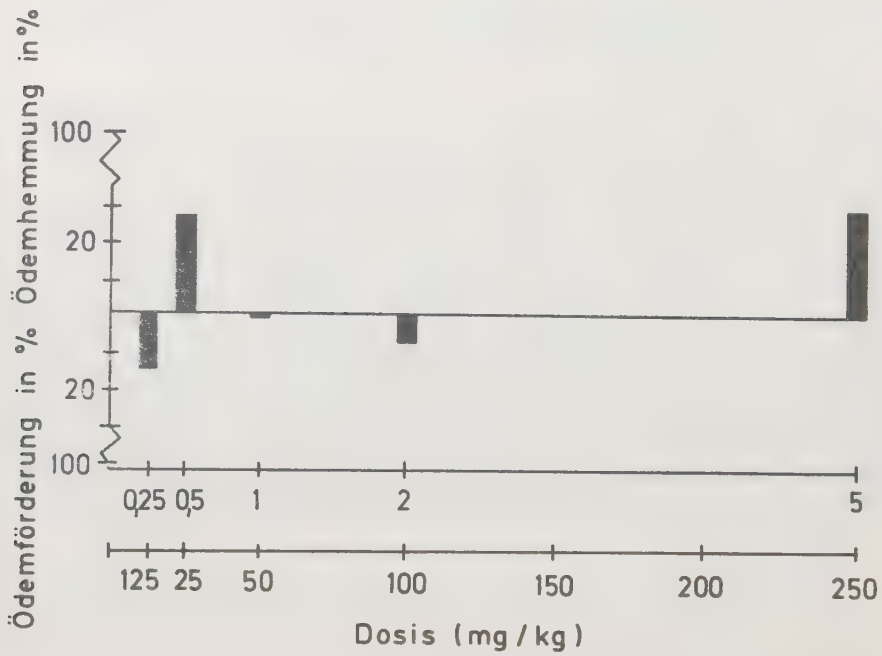


Abb. 37: Dosisabhängige Ödemhemmung nach Begasung mit 73 ppm NO_2 bei therapeutischer Gabe des Kombinationspräparates.

2. Mehrmalige Applikation

Die Gruppen B, C und D wurden einmal, zweimal bzw. dreimal in definierten Zeitabständen mit 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates behandelt. Die Tötung erfolgte fünf Stunden nach Begasungsende.

Die Ödemhemmung ist direkt, der Wassergehalt umgekehrt proportional der Anzahl der Applikationen (Abb. 38 u. 39). Die Gruppe D, die sofort, 1,5 und 3 Stunden p.e. behandelt wurde, zeigt den geringsten Wassergehalt von 7,83 $\pm$ 0,28 g/kg und die höchste Ödemhemmung von 40,5 %.

Die Ergebnisse der Gruppe C und D sind signifikant; die Gruppe B, die nur einmal behandelt worden war, zeigt mit $p = 0{,}36$ kein signifikantes Ergebnis (vgl. Tab. 25).

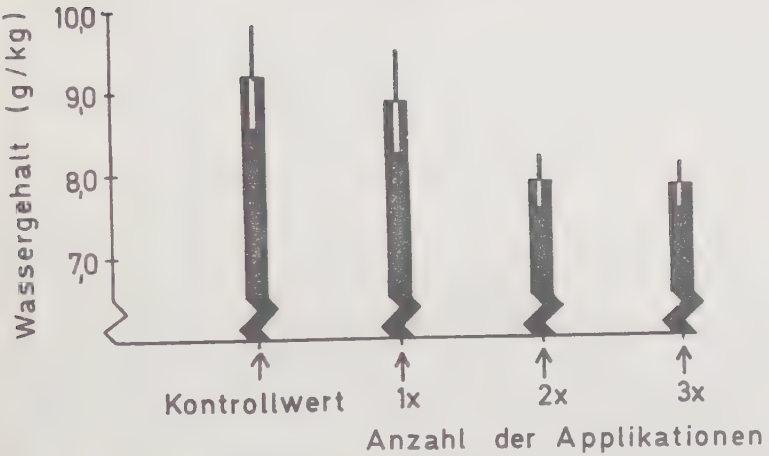


Abb. 38: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen nach Begasung mit 89 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit zur mehrmaligen Applikation des Kombinationspräparates (5 : 250 mg/kg/Dosis).

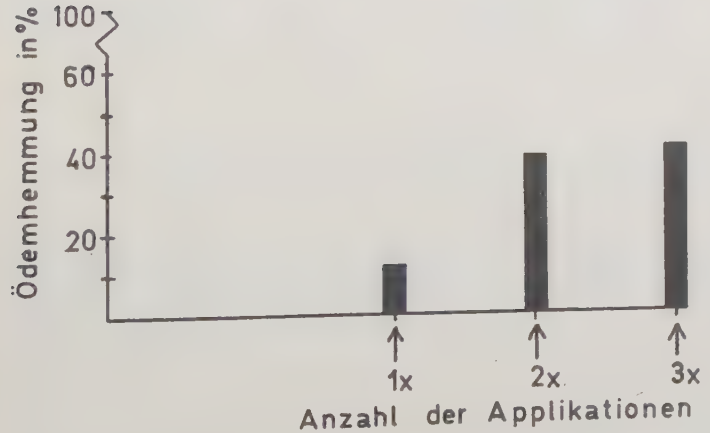


Abb. 39: Ödemhemmung nach Begasung mit 89 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit zur mehrmaligen Applikation des Kombinationspräparates (5 : 250 mg/kg/Dosis).

Tab. 25: Ergebnisse bei mehrmaliger Verabfolgung des Kombinationspräparates in der optimalen Dosierung von 5 : 250 mg/kg.Die Gruppe B erhielt das Kombinationspräparat sofort p.e., die Gruppe C sofort und 3 Stunden p.e., die Gruppe D sofort, 1,5 und 3 Stunden p.e.
AA = Anzahl der Applikationen des Kombinationspräparates

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (PLK : EACA) (mg/kg)	AA	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)
Gr.A	10	26,6	89	Kontr.	—	9,19 ± 0,61	3,73	—	--
Gr.B	10	25,6		5 : 250	1 x	8,88 ± 0,61	3,31	11,3	0,36
Gr.C	10	25,6		5 : 250	2 x	7,88 ± 0,33	2,31	38,1	0,04
Gr.D	10	25,2		5 : 250	3 x	7,83 ± 0,28	2,22	40,5	0,03

3. Wirkungsdauer

Dieser Versuch, der aus vier Doppelgruppen zu insgesamt 80 Mäusen bestand, ist wiederum - aus versuchstechnischen Gründen - ein Kompositum aus zwei Teilversuchen; jeder Teilversuch umfaßte 40 Mäuse. Auf identische Versuchsbedingungen, besonders hinsichtlich der Konzentration des Begasungsgemisches, wurde geachtet. Nach einer einmaligen Applikation von 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates wurde je eine Doppelgruppe nach 4, 8, 16 und 24 Stunden p.e. getötet.

Die Kurve der Kontrollwerte ist durch einen mehr oder weniger kontinuierlichen Abfall des Wassergehaltes über 24 Stunden charakterisiert (Abb. 40). Dem gegenüber präsentiert die Kurve der Versuchswerte ein bunteres Bild:

Während in der vierten Stunde p.e. der Durchschnittswert des Wassergehaltes der Versuchsgruppe über dem der Kontrollgruppe liegt, folgt bis zur 8. Stunde ein rascher Abfall. Von der 8. bis zur 16. Stunde steigt er wieder an, um schließlich von da ab bis zur 24. Stunde abzufallen. Die größte Ödemhemmung mit 40,7 % ergibt die Tötung nach 8 Stunden (vgl. Abb. 41).

Tab. 26: Das Kombinationspräparat wurde nach einer Begasung mit 102 bzw. 100 ppm NO_2 über eine halbe Stunde in der optimalen Dosierung von 5 : 250 mg/kg sofort p.e. verabreicht. Die Tötung erfolgte 4, 8, 16 und 24 Stunden p.e. Aus versuchstechnischen Gründen wurde das gesamte Versuchskollektiv halbiert (I. Versuch: A/$\bar{A}$ und B/$\bar{B}$; II. Versuch: C/$\bar{C}$ und D/$\bar{D}$).
TB = Tötungsbeginn
+ = Ödemförderung

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (PLK:EACA) (mg/kg)	TB (h)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)	Var.-Anal.
Gr.A	10	24,7	102	Kontr.	4	8,98 ± 0,77	3,32	3,9+	0,41	$F^* = 0,105$
Gr.$\bar{A}$	9	24,0		5 : 250		9,19 ± 0,43	3,45			
Gr.B	9	24,2		Kontr.	8	8,40 ± 0,60	2,68	40,7	0,06	
Gr.$\bar{B}$	10	24,1		5 : 250		7,32 ± 0,27	1,59			
Gr.C	10	23,2	100	Kontr.	16	8,32 ± 0,63	2,50	10,8	0,38	
Gr.$\bar{C}$	10	23,0		5 : 250		8,07 ± 0,55	2,23			
Gr.D	9	22,3		Kontr.	24	7,57 ± 0,28	1,65	4,2+	0,48	
Gr.$\bar{D}$	10	23,1		5 : 250		7,55 ± 0,34	1,72			

Die Prüfung auf signifikante Unterschiedlichkeit der Durchschnittswerte innerhalb einer Doppelgruppe ergibt in keiner Untersuchung eine Signifikanz. Mit p = 0,06 besitzen die Ergebnisse der Gruppe B/$\bar{B}$ die größte - wenn auch nicht signifikante - Wahrscheinlichkeit (vgl. Tab. 28). Die Prüfung im F-Test auf unterschiedlichen Verlauf der beiden Kurven bestätigt ebenso keine Signifikanz ($F^* = 0,105$).

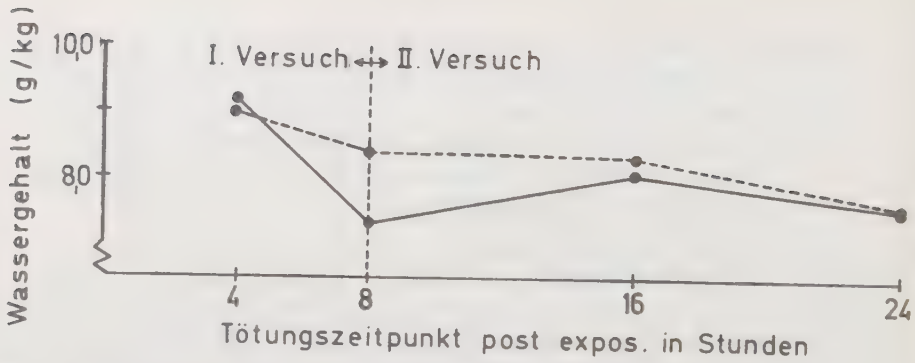


Abb. 40: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen bei Applikation von 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates nach Begasung mit 102 bzw. 100 ppm NO_2 über 30 Minuten in Abhängigkeit von der Tötungszeit. Der gesamte Versuch wurde in zwei voneinander getrennten Teilversuchen durchgeführt.

- - - - Kurve der Kontrollgruppen

——— Kurve der Versuchsgruppen

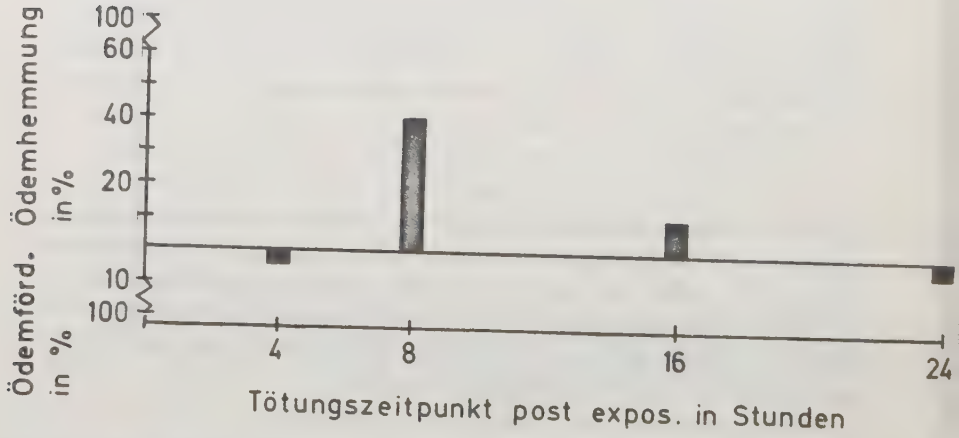


Abb. 41: Ödemhemmung bei Applikation von 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates nach Begasung mit 102 bzw. 100 ppm NO_2 in Abhängigkeit von der Tötungszeit.

I. Versuch: Tötung 4 und 8 Stunden p.e.

II. Versuch: Tötung 16 und 24 Stunden p.e. (vgl. Abb. 40).

4. Zeitintervall bis zur Applikation des Kombinationspräparates

Dieser Versuch, der mit 6 Doppelgruppen (= 120 Mäuse) geplant wurde, mußte aus versuchstechnischen Gründen wiederum aufgeteilt werden. Am ersten Versuchstag wurden die Gruppen A/$\bar{A}$ - D/$\bar{D}$ begast, am zweiten Versuchstag die Gruppen E/$\bar{E}$ und F/$\bar{F}$. Auf identische Bedingungen in beiden Versuchen wurde geachtet. Nach der halbstündigen Begasung wurde in definierten Zeitabständen je eine Doppelgruppe behandelt: Die erste Doppelgruppe sofort, die zweite 2 Stunden, die dritte 4, die vierte 8, die fünfte 16 und die sechste Doppelgruppe 24 Stunden nach Begasungsende. Jede Versuchsgruppe erhielt 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates. Die Tötung erfolgte jeweils 5 Stunden nach Applikation.

Tab. 27: Das Kombinationspräparat wurde nach der Begasung in definierten Abständen (sofort, 2, 4, 8, 16 und 24 Stunden p.e.) verabreicht. Die Tötung erfolgte jeweils 5 Stunden nach Applikation. Der gesamte Versuch wurde in zwei Teilversuchen durchgeführt (I. Versuch A/$\bar{A}$ - D/$\bar{D}$; II. Versuch E/$\bar{E}$ und F/$\bar{F}$).
AZ = Zeitpunkt der Applikation in Stunden nach Begasungsende

	Anz.	KG_m (g)	ppm NO_2	Dosis (PLK:EACA) (mg/kg)	AZ (h)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	ÖG (g/kg)	ÖH (%)	p (Diff.)	Var.-Anal.
Gr.A	9	22,8	83	Kontr.	Sof.	13,13 ± 0,91	7,26	4,8	0,38	
Gr.$\bar{A}$	9	22,5		5 : 250		12,81 ± 0,48	6,91			
Gr.B	9	21,8		Kontr.	2	14,08 ± 0,26	8,11	9,0	0,15	$F^* = 3,07$
Gr.$\bar{B}$	10	22,1		5 : 250		13,32 ± 0,62	7,38			
Gr.C	10	23,2		Kontr.	4	12,13 ± 0,65	6,31	32,3	0,02	$F_{4;68/0,05} = 2,51$
Gr.$\bar{C}$	10	22,9		5 : 250		10,12 ± 0,56	4,27			
Gr.D	10	22,8		Kontr.	8	10,71 ± 0,64	4,84	44,6	0,02	
Gr.$\bar{D}$	10	22,6		5 : 250		8,57 ± 0,66	2,68			
Gr.E	10	22,1	79	Kontr.	16	7,90 ± 0,37	1,96	20,4	0,21	Parall.-Versch. $F^* = 2,05$
Gr.$\bar{E}$	10	21,8		5 : 250		7,53 ± 0,24	1,56			
Gr.F	10	22,2		Kontr.	24	7,55 ± 0,31	1,62	25,9	0,12	$F_{1;36/0,05} = 4,11$ Dreh.u.Def. $F^* = 0,01$
Gr.$\bar{F}$	10	22,6		5 : 250		7,09 ± 0,20	1,20			

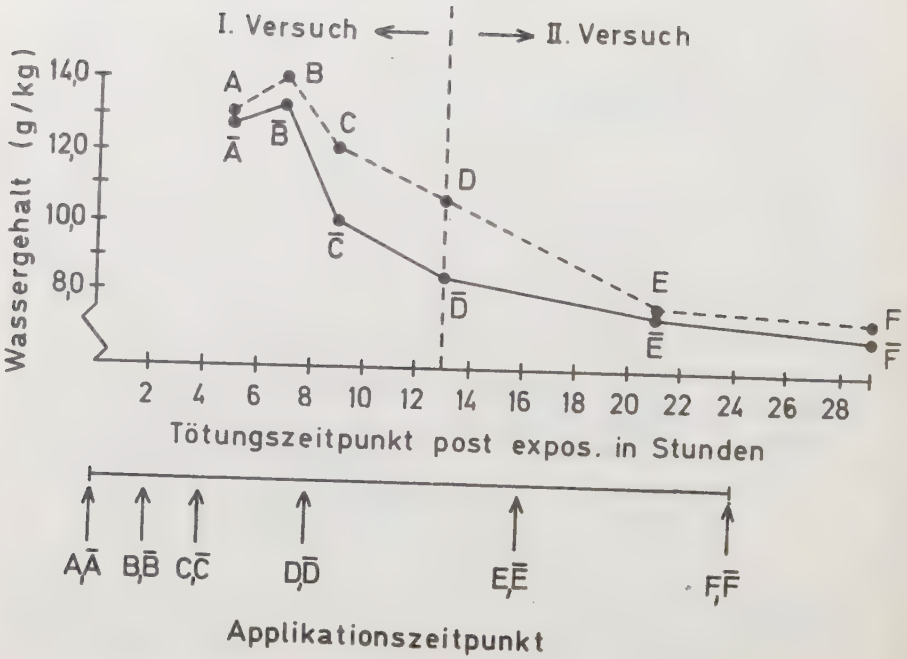


Abb. 42: Durchschnittlicher Wassergehalt der Lungen nach Applikation des Kombinationspräparates (5 : 250 mg/kg) in Zeitintervallen. Die Tiere wurden mit 83 ppm NO_2 im ersten Versuch und mit 79 ppm NO_2 im zweiten Versuch begast. Nach Applikation des Kombinationspräparates, die sofort, 2, 4, 8, 16 und 24 Stunden p.e. erfolgte, wurden die Tiere jeweils 5 Stunden später getötet.

- - - - Kurve der Kontrollgruppen

——— Kurve der Versuchsgruppen

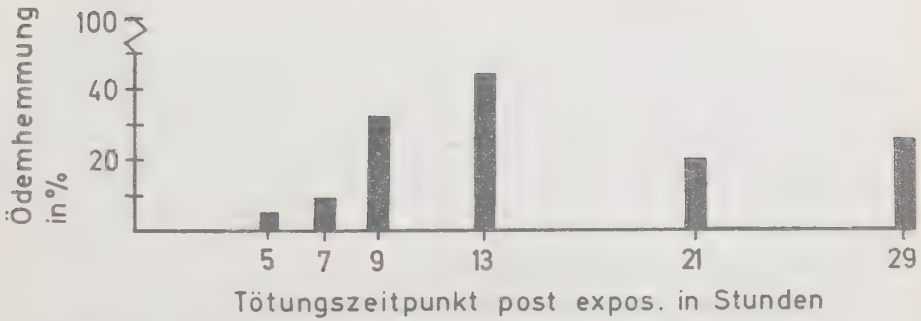


Abb. 43: Ödemhemmung nach entsprechender Intervallapplikation des Kombinationspräpaparates (s. Abb. 42 und Text).

Der Wassergehalt der Kontrollgruppe B, die nach 7 Stunden getötet wurde, zeigt mit 14,08 ± 0,26 g/kg ein Maximum (vgl. Abb. 42). Innerhalb dieser zwei Stunden zwischen "5-Stunden-" und "7-Stunden-Tötungswert" ist ein deutlicher Anstieg festzustellen. Von diesem Gipfel an erfolgt ein stetiger Abfall der Kontrollwerte, der seinen tiefsten Punkt 29 Stunden nach Begasungsende besitzt. Fast exakt dazu parallel verschoben verläuft die Kurve der Durchschnittswerte der Versuchsgruppen.

Die statistische Prüfung auf signifikante Unterschiedlichkeit zweier entsprechender Gruppen im t-Test läßt sich nur für die Gruppen C/$\bar{C}$ ($p = 0,02$) und D/$\bar{D}$ ($p = 0,02$) bestätigen (vgl. Tab. 27). Die Durchschnittswerte aller übrigen Doppelgruppen sind voneinander nicht signifikant unterschiedlich.

Die Varianzanalyse erfolgte für die beiden Kurven des ersten und des zweiten Versuches getrennt. Da die zweite Versuchgruppe mit 4 ppm NO_2 weniger begast wurde als die erste Gruppe, lassen sich die beiden Kurvenabschnittspaare des ersten und des zweiten Versuches nur unter Vorbehalt zu einem homogenen Kurvenverlauf vereinigen. Die getrennte Betrachtung der Ergebnisse beider Versuche erscheint uns daher angebracht.

Der Verlauf beider Kurven des I. Versuches ist voneinander signifikant unterschiedlich ($F^* = 3,07$; $F_{4;68/0,05} = 2,51$). Die Prüfung der Kurven des II. Versuches ergibt weder eine Signifikanz für Parallelverschiebung ($F^* = 2,05$; $F_{1;36/0,05} = 4,11$) noch für Drehung und Deformation ($F^* = 0,01$).

5. Letalität

In insgesamt drei Versuchen wurden die Letalitätsrate und Überlebenszeit bei Gabe des Kombinationspräparates bestimmt. Im ersten Versuch begasten wir die Mäuse über je eine halbe Stunde mit 146 ppm NO_2, im zweiten Versuch mit 180 ppm NO_2 und im dritten Versuch mit 202 ppm NO_2. In jedem Versuch wurden 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch verabreicht. Die Applikation erfolgte unmittelbar vor bzw. nach der Begasung.

Tab. 28: Letalität und mittlere Überlebenszeit bei Begasung mit 146 ppm NO_2 über 30 Minuten. Das Kombinationspräparat wurde dem ersten Gruppenpaar prophylaktisch, dem zweiten Gruppenpaar therapeutisch verabreicht.

	ppm NO_2	AZ	Dosis (PLK:EACA) (mg/kg)	Let. (%)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	p (χ^2-T)	MÜZ (h)	Var.-Anal.
Gr.A	146	a.e.	Kontr.	20	14,51	0,54	7,94	$F^* = 0,29$
Gr.$\bar{A}$			5 : 250	10	16,29		6,40	
Gr.B		p.e.	Kontr.	40	14,89 ± 0,54	0,60	7,09	$F^* = 0,03$
Gr.$\bar{B}$			5 : 250	30	14,94 ± 0,24		9,34	

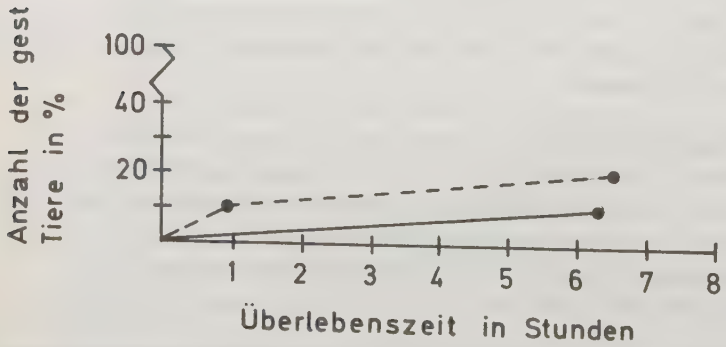


Abb. 44: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 146 ppm NO_2 über 30 Minuten; vor der Begasung wurden 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates verabreicht.

- - - - Kurve der Kontrollgruppe

——— Kurve der Versuchsgruppe

Bei prophylaktischer Gabe starben in der Kontrollgruppe 2, in der Versuchsgruppe 1 Maus (vgl. Abb. 44). Die Wahrscheinlichkeit dieses Ereignisses errechnet sich im χ^2 -Test zu p = 0,54. Die mittlere Überlebenszeit (vgl. Tab. 28) ist in der Kontrollgruppe mit 7,94 Stunden gegenüber 6,40 Stunden in der Versuchsgruppe verlängert. Der Verlauf der beiden Kurven in der varianzanalytischen Prüfung ist nicht signifikant unterschiedlich (F^*=0,29).

Bei therapeutischer Behandlung (Abb. 45) ergibt sich beim Vergleich der Kontrollgruppe zur Versuchsgruppe eine Letalitätsrate von 4 : 3, entsprechend einer Ereigniswahrscheinlichkeit von 40 % (p = 0,60). Die mittlere Überlebenszeit (vgl. Tab. 28) ist bei der Versuchsgruppe mit 9,34 Stunden verlängert. Ein signifikant unterschiedlicher Kurvenverlauf läßt sich varianzanalytisch nicht bestätigen (F^* = 0,03).

Bei der prophylaktischen Gabe im zweiten Versuch ist die Letalitätsrate mit 5 : 5 in der Kontroll- und Versuchsgruppe gleich groß (Abb. 46); im χ^2 -Test (vgl. Tab. 29) ergibt sich somit eine Ereigniswahrscheinlichkeit von p = 0,99. Die mittlere Überlebenszeit ist bei der Versuchsgruppe mit 20,41 Stunden im Vergleich zu 9,80 Stunden bei der Kontrollgruppe bedeutend größer. Die beiden Kurven unterscheiden sich nicht signifikant (F^* = 1,84; $F_{1;8/0,05}$ = 5,32).

In der therpeutischen Anwendung des Kombinationspräparates ist keine Beeinflussung der Letalitätsrate ersichtlich (vgl. Abb. 47). Die mittlere Überlebenszeit der Versuchsgruppe ist gering verlängert. Die varianzanalytische Prüfung auf unterschiedlichen Kurvenverlauf ergibt keine Signifikanz (F^* = 0,27).

Im dritten Versuch ist die Letalitätsrate bei prophylaktischer Gabe (Abb. 48) in der Kontrollgruppe größer als in der Versuchsgruppe (9 : 7). Die Prüfung der Ereigniswahrscheinlichkeit (vgl. Tab. 30) ergibt ein p = 0,27. Die mittlere Überlebenszeit der Versuchsgruppe ist bedeutend größer (6,76 Stunden) als bei der Kontrollgruppe (2,37 Stunden). Die beiden Kurven unterscheiden sich in ihrem Verlauf nicht signifikant (F^* = 0,46).
Bei therapeutischer Gabe bestätigen sich ohne wesentlichen Unterschied die Ergebnisse des Versuches bei prophylaktischer Gabe: 90 % gestorbener Mäuse in der Kontrollgruppe stehen 80 % in der Versuchsgruppe gegenüber (Abb. 49). Die Letalitätsraten werden jedoch nur mit einer

Wahrscheinlichkeit von 46 % (p = 0,54) bestätigt (vgl. Tab. 30). Die mittlere Überlebenszeit ist in der Versuchgruppe um etwa eine halbe Stunde verlängert. Die beiden Kurven unterscheiden sich nicht signifikant ($F^* = 0,60$).

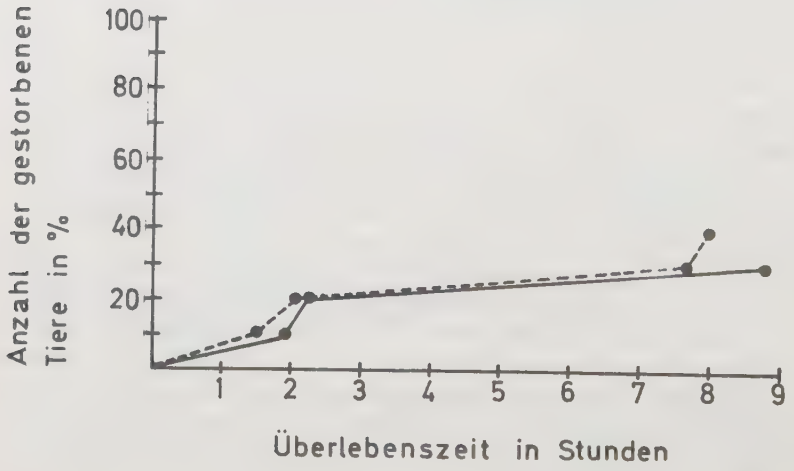


Abb. 45: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 146 ppm NO_2 über 30 Minuten. Die Applikation des Kombinationspräparates (S : 250 mg/kg) erfolgte unmittelbar p.e.

- - - - Kurve der Kontrollgruppe

——— Kurve der Versuchsgruppe

Tab. 29: Letalität und mittlere Überlebenszeit bei Begasung mit 180 ppm NO_2 über 30 Minuten. Das Kombinationspräparat wurde dem ersten Gruppenpaar prophylaktisch, dem zweiten Gruppenpaar therapeutisch verabreicht.

	ppm NO_2	AZ	Dosis (PLK:EACA) (mg/kg)	Let. (%)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	p (α^2-T)	MÜZ (h)	Var -Anal.
Gr.A	180	a.e.	Kontr.	50	15,37 ± 0,58	0,99	9,80	F^* = 1,84
Gr.$\bar{A}$			5 : 250	50	15,14 ± 0,42		20,41	$F_{1;8/0,05}$ = 5,32
Gr.B		p.e.	Kontr.	50	16,24 ± 0,72	0,99	9,17	F^* = 0,27
Gr.$\bar{B}$			5 : 250	50	15,93 ± 0,47		9,80	

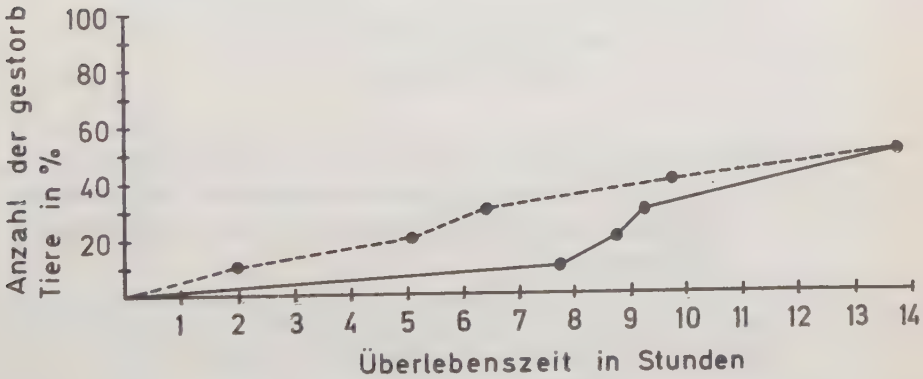


Abb. 46: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 180 ppm NO_2 über 30 Minuten; vor der Begasung wurden 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates verabreicht.

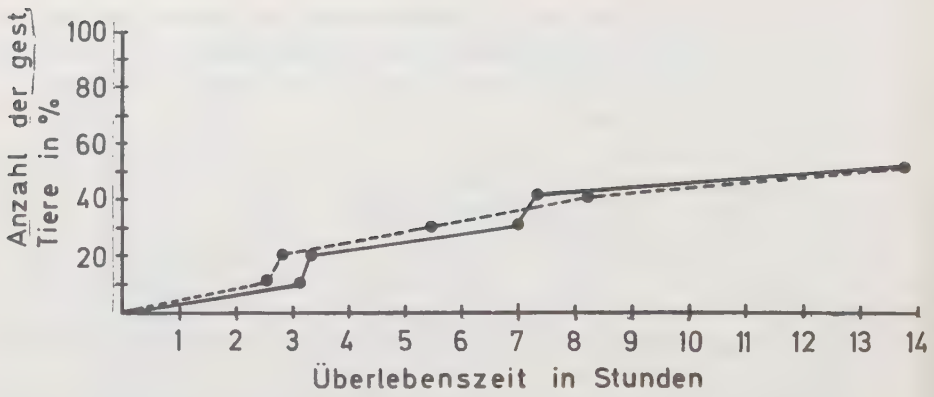


Abb. 47: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 180 ppm NO_2 über 30 Minuten. Die Applikation des Kombinationspräparates (5 : 250 mg/kg) erfolgte unmittelbar p.e.

- - - - Kurve der Kontrollgruppe

——— Kurve der Versuchsgruppe

Tab. 30: Letalität und mittlere Überlebenszeit bei Begasung mit 202 ppm NO_2 über 30 Minuten. Das Kombinationspräparat wurde dem ersten Gruppenpaar prophylaktisch, dem zweiten Gruppenpaar therapeutisch verabreicht.

	ppm NO_2	AZ	Dosis (PLK:EACA) (mg/kg)	Let. (%)	$H_2O_m \pm \varepsilon$ (g/kg)	p (χ^2-T)	MÜZ (h)	Var.-Anal.
Gr.A	202	a.e.	Kontr.	90	16,71 ± 0,44	0,27	2,37	$F^* = 0,46$
Gr.Ā			5 : 250	70	14,30 ± 0,67		6,76	
Gr.B		p.e.	Kontr.	90	14,93 ± 0,29	0,54	3,37	$F^* = 0,60$
Gr.B̄			5 : 250	80	15,98 ± 0,66		4,05	

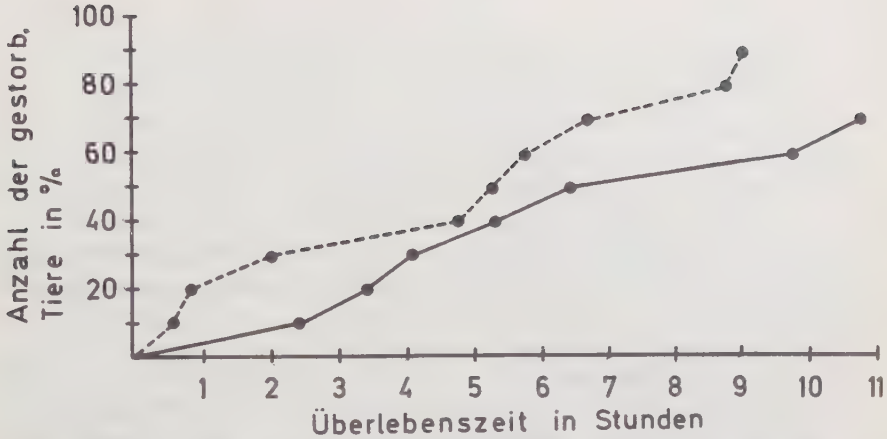


Abb. 48: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 202 ppm NO_2 über 30 Minuten; vor der Begasung wurden 5 : 250 mg/kg des Kombinationspräparates verabreicht.

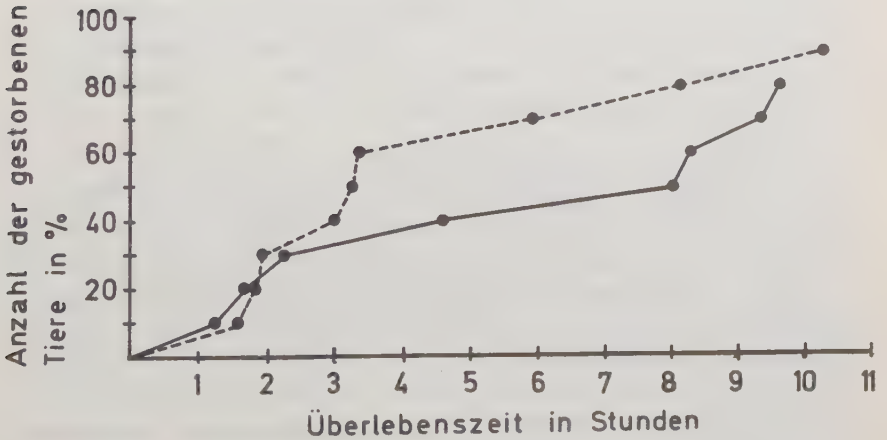


Abb. 49: Anzahl der gestorbenen Tiere nach einer Begasung mit 202 ppm NO_2 über 30 Minuten. Die Applikation des Kombinationspräparates (5 : 250 mg/kg) erfolgte unmittelbar p.e.

- - - - Kurve der Kontrollgruppe

——— Kurve der Versuchsgruppe

4. DISKUSSION

Alle Versuche wurden unter streng standardisierten Bedingungen durchgeführt. Dadurch konnten methodische Fehler auf ein Minimum reduziert werden. Bis auf die intravenöse Applikation waren alle Schritte des Versuchsablaufes gut kalkulierbar. Die Injektionen jedoch führten bei einigen Tieren zu ausgesprochenen Stress-Situationen: Sie liefen aufgeregt herum, zeigten starke Flankenatmung und versuchten zu beißen; nicht selten kam es zu spontaner Miktion und Defäkation. Andere Mäuse hingegen zeigten überhaupt keine Reaktion und waren vollständig ruhig und scheinbar teilnahmslos.

Dieses unterschiedliche Verhalten erschwert die Objektivierung: Stress-Situationen, wie sie hier vorlagen, führen zu einer unüberschaubaren Kreislaufwirkung und hormonalen Ausschüttung; andererseits verändern sie - wie noch später diskutiert wird - den für uns bedeutungsvollen Gerinnungsstatus.

Dieser Parameter hat daher mit Sicherheit den Versuchsablauf in unkontrollierbarer Weise beeinflußt. Je mehr solcher stress-empfänglicher Tiere in einer Versuchsgruppe waren, desto problematischer wurde natürlich die Auswertung der Ergebnisse. Resultate, für die es scheinbar keine Erklärung gibt, können darin ihre Ursache haben.

Große methodische Schwierigkeiten bereitete das Aufpräparieren der Lungen. Das untere und obere Mediastinum mußten vollständig entfernt werden. Gewebsreste konnten die Gewichtsmessung ebenso verfälschen wie der Lunge anhaftende Koagula und verbleibende Blutflüssigkeit. Ein subtiles Vorgehen konnte diese Fehlerquelle zwar weitgehend reduzieren, dennoch mußten wir auf Grund unserer Erfahrungen für die Feuchtwägung einer Lunge eine Fehlerbreite von $dx = \pm 5$ mg konzedieren; bei der Trockenwägung betrug durch Auf- bzw. Abrunden des Meßergebnisses die Fehlerbreite $dx = \pm 0{,}5$ mg. Berücksichtigt man ferner, daß die Messung des Körpergewichtes einer Maus (KG_m) mit einer Fehlerbreite von $dx = \pm 0{,}5$ g erfolgte, so errechnet sich dabei für den Wassergehalt einer einzigen Lunge folgende Fehlerbreite:

$$dx\ H_2O = \frac{50\ (L_t - L_f) + 4{,}5\ KG_m}{KG_m\ (KG_m \pm 0{,}05)}\ (g)$$

Der prozentuale Fehler ergibt sich danach:

$$dx\ H_2O\ \% = \frac{50\ (L_t - L_f) + 4{,}5\ KG_M}{(L_f - L_t) \times (10\ KG_M \pm 0{,}5)}$$

Die Nachprüfung anhand unserer Meßergebnisse ergibt mit Sicherheit eine maximale Fehlerbreite unter $\pm$ 2 %.

Diese Berechnung gilt natürlich nur für ein einziges Ergebnis. Für den Durchschnittswert einer Gruppe könnte sich diese Fehlerbreite jedoch nur bestätigen, wenn jeder einzelne Meßfehler nur + dx bzw. nur - dx betragen würde. Dieser Zufall ist allerdings erwartungsgemäß unwahrscheinlich; vielmehr darf man annehmen, daß sich die einzelnen Fehlerbreiten mit großer Wahrscheinlichkeit mehr oder weniger zu null addieren. Im Rahmen dieser Wahrscheinlichkeit macht dieser Meßfehler sicherlich weniger als 1 % aus. Der methodische Fehler, der somit durch die vorgegebene Meßungenauigkeit bzw. Präpariermethode entsteht, ist im Rahmen unserer Versuchsgenauigkeit zu vernachlässigen.

Wir stellten eine signifikante, reziprok proportionale Abhängigkeit des physiologischen Wassergehaltes der Lungen vom Gewicht und somit vom Alter der Mäuse fest (vgl. Abb. 1): Je älter bzw. je schwerer die Tiere waren, um so geringer war der relative Wassergehalt. In diesem Ergebnis bestätigt sich wahrscheinlich das biologische Prinzip, daß der Wassergehalt des Gewebes mit fortschreitendem Alter abnimmt. Eine zunehmende Einlagerung bindegewebiger Elemente ins Interstitium der Lunge geht dabei auf Kosten des Wassergehaltes. Auf der anderen Seite ist die Größe des Lungenödems dem Alter und somit dem Körpergewicht direkt proportional (vgl. Abb. 2). Die Ursachen sind vielleicht in einer relativ stärkeren Vaskularisierung der Lungen älterer Tiere und dementsprechend einer verhältnismäßig größeren Transsudation zu suchen.

Eine mögliche Erklärung könnte auch die Beobachtung von JAQUES (1954) liefern, daß der Histamingehalt der Lungen älterer Ratten höher sei als bei jüngeren; dementsprechend soll auch das Ödem bei älteren Tieren stärker ausgebildet sein.

Wie schon erwähnt, setzten VALENTIN u. VENRATH den PLK beim cardialen Lungenödem therapeutisch erfolgreich ein. WINTER (1958) und MEDLER (1963) berichteten, daß dieses Hämostyptikum die Ausbildung entzündlicher Exsu-

date und Hämatome einzuschränken und die Resorption deutlich zu beschleunigen vermag. Mehr Licht in den Wirkungsmodus des therapeutischen Prinzips bringt die experimentelle Arbeit von NIKULIN (1960). Er setzte durch Injektionen von Crotonöl in die Rückenhaut von Ratten aseptische Entzündungen. Die histologische Untersuchung der Wandschicht des Granulombeutels fünf Tage später zeigte einen lockeren Gewebsverband, der mit reichlich seröser Flüssigkeit durchsetzt war und in dem zahlreiche Granulocyten, Histiocyten, unreife Bindegewebszellen und Kapillaren zu erkennen waren. Bei Ratten, die zusätzlich täglich mit dem PLK behandelt worden waren, zeigte sich nur ein gering seröses Exsudat. An zellulären Elementen waren zahlreiche Fibroplasten und nur wenige Leukocyten festzustellen. NIKULIN folgert daraus, daß der PLK eine Extravasation nach einer Entzündung hemmt. HARTENBACH (1955) beschreibt einen ähnlichen Effekt: Er beobachtete, daß kapilläre Hämorrhagien, die mit einer Permeabilitätserhöhung einhergehen, durch Gaben dieses Hämostyptikums beherrscht werden können.

Wir konnten aufzeigen, daß alle von uns verwendeten Pharmaka, die die Blutgerinnung beeinflussen, ebenso die Ausbildung eines toxischen Lungenödems hemmen: Der gerinnungsaktive PLK ebenso wie die Antifibrinolytika EACA und AMCHA wie auch die Kombination aus dem PLK und der EACA.

Der Mechanismus der Ödemhemmung durch Hämostyptika/Antifibrinolytika ist zunächst undurchsichtig. Zur Klärung des Problems gehen wir davon aus, daß das toxische Lungenödem ein entzündlicher Vorgang ist. Aufgrund des Leukozytenreichtums äußerte CRÄMER bereits 1939 diese Ansicht. Die Stase, die Permeabilitätserhöhung, die verstärkte Transsudation und die späteren Entzündungserscheinungen des Interstitiums im Sinne einer Peribronchitis und Bronchiolitis obliterans sprechen dafür. Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, das überaus komplexe Geschehen einer Entzündung in extenso zu besprechen. Einige wichtige Fakten, die unser Problem tangieren, sollen jedoch erörtert werden.

Das anatomische Substrat, an dem sich das entzündliche Geschehen abspielt, ist die sogenannte Luft-Blut-Barriere, die eine Ausdehnung von 285 - 640 mμ hat (SCHULZ , 1959). Sie wird durch die Alveolarwandung, das sich anschließende Interstitium und die Gefäßwandung dargestellt. Lange Zeit bestand Zweifel darüber, ob die Alveolarwandung von einer kontinuierlichen Epithelschicht ausgekleidet wird. Die elektonenmikroskopischen Studien von LOW (1953), KARRER (1956) und SCHULZ (1959) brach-

ten Klarheit in die bestehende Diskussion: Lichtmikroskopisch nicht sichtbar, ist die gesamte Alveolarwand von Epithelzellen ausgekleidet, die eine Dicke von 40 - 65 mμ besitzen (SCHULZ). Jede Epithelzelle sendet diskrete, cytoplasmatische Ausläufer von 0,2 mμ Dicke oder weniger aus, die die Kapillaroberfläche umgreifen und somit in einen innigen Kontakt mit dem Blut treten.

Die alveoläre Basalmembran liegt in einigen Arealen der Basalmembran der Kapillaren eng an, so daß man den Eindruck einer homogenen Schicht erhält; anderswo wiederum tritt ein breiter, interstitieller Bindegewebsspalt zutage, der als Strukturelemente elastische, kollagene und retikuläre Fasern besitzt. Im ersteren Falle kann man von einer einheitlichen Basalmembran sprechen, die eine Ausdehnung von 130 - 165 mμ besitzt. Die beiden osmiophilen Linien, die diese Membran begrenzen, sind als die basalen Zellmembranen des Epithels und Endothels anzusehen (SCHULZ, 1959).

An die kapilläre Basalmembran schließt sich die Endothelschicht mit einer Dicke von 190 - 265 mμ an. Das Cytoplasma der Endothelzelle zeigt in elektronenmikroskopischer Sicht 500 - 700 Å große Bläschen, das endoplasmatische Retikulum, einige Mitochondrien sowie den Golgi-Komplex (PALADE, 1953). Aneinanderstoßende Endothelzellen lassen zwischen ihren Zellmembranen einen Spalt von etwa 90 Å frei. In der Aufsicht erscheinen hier zwei parallel verlaufende Linien, die einen mehr oder weniger welligen Verlauf zeigen. In bestimmten Abständen beobachtet man Verdichtungen der Zellmembran, die als Desmosomen zu definieren sind (BENNETT u. Mitarb., 1959). Manchmal wird eine Art Bürste sichtbar, die sich von einem Desmosom ins Cytoplasma erstreckt. Die fingerförmigen Fortsätze der Alveolarepithelzellen dringen mitunter durch die Basalmembran der Kapillaren und kommen somit in direkten Kontakt mit der äußeren Oberfläche einer Endothelzelle.

Summarisch besteht somit die sogenannte Luft-Blut-Barriere aus folgenden Elementen: Alveolarepithel - Alveolarbasalmembran - interstitieller Spalt - kapilläre Basalmembran und deren Endothelzellen.

SCHULZ (1959) erzeugte bei der Ratte durch parenterale Gabe von α - Naphthylthioharnstoff (50 mg/kg i.p.) und Thiosemicarbazid (30 mg/kg i.p.) ein toxisches Lungenödem. Nach seinen Beobachtungen entwickeln sich im Kapillarendothel zahlreiche 500 - 1 000 Å große Vakuolen, die

vom Cytoplasma durch eine einfach konturierte Membran getrennt sind. In der Folge vergrößern sich die Vakuolen, die mit Ödemflüssigkeit angefüllt sind, und wölben sich gegen die Kapillarlichtung vor. Durch Zusammenfluß mehrerer Vakuolen können sich bis zu 2 μ große Bläschen bilden, die schließlich von einer doppelt konturierten, aus Lipoprotein bestehenden Membran umgeben sind. Die äußere der beiden Membranen wird von der zum Kapillarlumen gerichteten Endothelschicht aufgebaut. Mit der Bildung neuer endothelialer Vakuolen entstehen schleusenartige Poren in der gemeinsamen kapillaralveolären Basalmembran. Als Folge resultiert ein intraepitheliales Ödem mit kontinuierlicher Dickenzunahme des Alveolarepithels. Die Epithelzellen kugeln sich ab, so daß der zuvor geschlossene Verband aufgelockert wird und sich schließlich eine deutlich sichtbare Dehiszenz einzelner Zellen ausbildet. Die endothelial - alveoläre Basalmembran steht in diesem Stadium in direkter Verbindung zur alveolären Luft. Geht die Abkugelung weiter, so reißen schließlich die Alveolarzellen und die Flüssigkeit ergießt sich in die Aveolen.

Entsprechende Beobachtungen liegen ebenso von MEESEN u. SCHULZ (1957) und GIESEKING (1958) vor.

Interessant erscheint, daß bereits 1943 v. HAYEK lichtmikroskopisch nach Adrenalin- und Ergotamingaben die Abrundung der Alveolarzellen beobachtete. Ebenso stellte er nach Histamingaben eine Verdickung der Epithelzellen fest, die den Gasaustausch erschwert.

MAJNO u. PALADE (1961) untersuchten elektronen-optisch die Gefäßveränderungen im Cremaster der Ratte nach Histamin- und Serotoningaben.Die Autoren stellten fest, daß innerhalb weniger Minuten nach lokaler Injektion von Histamin bzw. Serotonin Poren in der Endothelschicht der Gefäße auftraten, die 3 - 5 μ Ausdehnung hatten.Diese Veränderungen wurden ausschließlich in den Venolen beobachtet, bei den Arteriolen und Kapillaren traten keine Poren auf. In diesen Öffnungen waren Erythrozyten - die interessanterweise auch durch die Basalmembran penetrieren können - Leukozyten, Thrombozyten und polymerisierte Fibrin - Filamente angesammelt. Die Basalmembran hatte jedoch ganz selten solche Poren; sie schien vielmehr als Filter zu fungieren, der z.B. Tracer - Partikel (HgS) zurückhielt, die Serumflüssigkeit jedoch durchtreten ließ. Aus der Lage der Poren schließen die Autoren, daß sie nicht intrazellulär liegen, wie ALKSNE (1959) angenommen hatte, sondern sich durch Auflockerung der interzellulären Bindungen ergeben.

Die Zirkulation der Blutflüssigkeit in der Lunge wird von folgenden Faktoren beeinflußt: Kapillardruck, Oberfläche des Kapillarbettes, Gefäßpermeabilität, Blutstrom pro Zeiteinheit, onkotischer Druck des Plasmas, Gewebsdruck (der in der Lunge gering ist) (HAYWARD 1955, ALTSCHULE 1956), Luftdruck und Oberflächenspannung der Alveolarwand (GREENE, 1965). Bei dieser rein summarischen Aufzählung mag es - wenn auch z.Zt. noch ungeklärt - ohne weiteres möglich sein, daß die Oberfläche der Kapillare, Permeabilität und Blutstrom pro Zeiteinheit voneinander abhängige und sich ergänzende Faktoren sind. Eine entsprechende Veränderung einer oder mehrerer dieser Faktoren bedingt ein Lungenödem (VISSCHER u. Mitarb., 1956).

Das toxische Lungenödem entsteht mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine Permeabilitätserhöhung der Lungengefäße und besonders der Kapillaren (LUISADA u. CARDI 1956, REICH 1960, HENSCHLER 1963). Da wir in unseren Versuchen das Lungenödem durch Hämostyptika reduzieren konnten, müssen diese Pharmaka die Gefäßpermeabilität beeinflussen. Inwieweit und durch welche Mechanismen ein solcher Einfluß ausgeübt wird, soll im Folgenden ausführlicher diskutiert werden:

Nach PAK ROY u. ROBERTSON (1957) sieht man elektronen-mikroskopisch an den benachbarten Grenzflächen der Endothelzellen argyrophile Verdichtungen. Diese sollen entweder durch Überlappung benachbarter Zellen entstehen oder aber ein homogener Bestandteil der Basalmembran sein, die als "Kittsubstanz" angesehen werden kann. Nach CHAMBERS u. ZWEIFACH (1947) soll diese Kittsubstanz für die Intaktheit des Gefäßes verantwortlich sein. Ihr physikalischer Zustand ist vom pH-Wert und Calciumgehalt abhängig: Je niedriger diese sind, um so höher ist das Permeabilitätsvermögen für Plasmaflüssigkeit. Die Autoren postulieren feine, 7 - 20 Å große Poren, die sich in der interzellulären Kittsubstanz befinden sollen. Bei entzündlichen Einflüssen erreichen diese Poren eine Größe von 200 Å (zit. nach EHRICH, 1956). Dies entspricht sehr gut den elektronenoptischen Beobachtungen von MAJNO u. PALADE (1961).

Nach IMPALLOMENI (1954) soll gerade an den Grenzlinien der Endothelzellen bei Thromboseneigung eine Fibrinausfällung zu beobachten sein. Bereits 1940 forderte DANIELLI eine hypothetische, endokapilläre Schicht von polymerisiertem Plasmaeiweiß. ROOS (1957), WITTE (1958) und COPLEY (1962) diskutierten die Theorie eines endothelialen Fibrinfilms. Die Fibrinbildung spielt sich nach Ansicht der Autoren als ein kontinuier-

licher Prozeß an den Gefäßen ab. COPLEY (1962) ging noch weiter und postulierte einen "endo-endothelialen Fibrinfilm" von submikroskopischen Dimensionen, der sich um die Endothelzellen ausbreitet und sich als "Exo-Endothelialfilm" zwischen Endothel und Basalmembran fortsetzt. Diese Fibrinfilm-Hypothese wurde von einer Reihe Autoren, so in erster Linie von HJORT u. HASSELBACK (1961), bestritten. Weder elektronen-optisch noch durch Immunofluoreszenz konnte in intakten Gefäßen ein Fibrinfilm nachgewiesen werden (HJORT, 1956). Die Intima der Gefäße, besonders der Venen und Venolen, besitzt zwar thromboplastische Aktivität (ASTRUP u. BULUK, 1963), hat jedoch ebenso fibrinolytische Aktivität (TODD 1964, WARREN 1964). Durch diesen Mechanismus wird das Gefäßsystem "von unerwünschtem Fibrin freigehalten" (WARREN, 1964). Einige klinische Fakten lassen die Theorie eines Fibrinfilms ebenso fragwürdig erscheinen: Wenn die Abwesenheit von Fibrin mit Permeabilitätserhöhung gleichzusetzen wäre, so müßte diese besonders bei Afibrinogenämie zu beobachten sein. Es treten jedoch weder perivasale Ödembildungen noch spontane Hämorrhagien auf (GROSS u. Mitarb. 1963, GUGLER u. Mitarb. 1964). Ebenso wenig ist dies bei einer Antikoagulantientherapie der Fall (JAQUES, 1962).

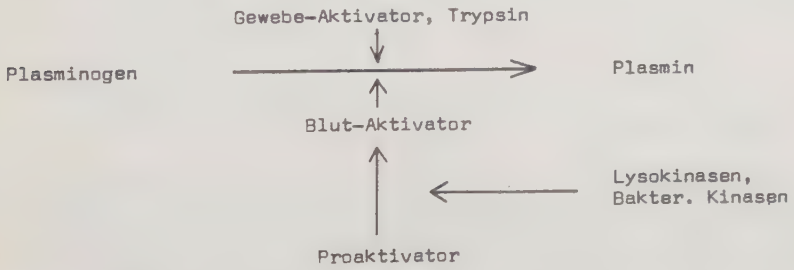
Unter physiologischen Bedingungen besteht jedoch eine hämostatische Balance zwischen Fibrinogenese und Fibrinolyse (LAKI 1953, ASTRUP 1958, LAKI u. GLADNER 1964, WARREN 1964, IATRIDIS 1966). Die beiden Gleichgewichtskräfte sind sehr empfindlich aufeinander abgestimmt, ihre Wirkungsmodi äußerst komplex. Auf der Seite der Fibrinogenese wirken 20 oder mehr Faktoren, auf der Lysisseite wenigstens fünf bis sechs Faktoren (IATRIDIS, 1966). Überwiegen bzw. Mangel eines oder mehrerer Faktoren wirkt sich zwangsläufig auf den gesamten Gerinnungsstatus aus. Eine Zunahme der Fibrinogenese führt cum grano salis zu einer Zunahme der Fibrinolyse und umgekehrt. Anders werden die Verhältnisse jedoch, wenn eine pathologisch oder iatrogen gesteigerte Fibrinogenese bzw. Fibrinolyse vorliegt. In diesem Falle wird die hämostatische Balance gestört, wie z.B. bei medikamentösem (Heparintherapie) und chirurgischem Eingreifen (Uterus-, Prostata-, Lungen-Operationen), durch den Einfluß bestimmter Noxen (Schlangengifte, bakterielle Infektionen) und gewisse pathologische Vorgänge (Prostata-Carcinom, Phlebitis).

Die Alteration der hämostatischen Balance verändert jedoch nicht nur den Gerinnungsstatus sondern ebenso die Gefäßpermeabilität. So konnte

WITTE (1958) nachweisen, daß bei experimentell verminderter Gerinnungsbereitschaft die Kapillarpermeabilität deutlich erhöht wird. Dies traf ebenso bei experimentell erzeugter thrombocytopenischer Purpura zu wie auch bei Schädigung des Endothels durch ein "Antigefäßserum" oder nach Trypsininfusionen. Der Autor folgert daraus, daß "eine Störung des dynamischen Gleichgewichtes im Sinne einer herabgesetzten Gerinnbarkeit eine Steigerung der Gefäßpermeabilität verursacht".

Aus diesen Gründen und aus Gründen, die unten besprochen werden, sind wir der Annahme, daß beim toxischen Lungenödem eine lokale Hyperfibrinolyse vorliegt.

Zum besseren Verständnis seien der Mechanismus und die Entstehung der Fibrinolyse vorangeschickt: Nach ASTRUP (1958) und KOLLER (1960) (modifiziert) wird Plasmin folgendermaßen aktiviert:



In Analogie zur Blutgerinnung verläuft die Fibrinolyse auf zwei verschiedenen Wegen, die ebenso zusammenwirken können. Der Gewebeaktivator wird durch Gewebsschädigung oder Anoxie freigesetzt (SHARP, 1964). Wie ALBRECHTSEN (1957) an 15 Organuntersuchungen am Menschen feststellte, enthalten Uterus, Nebenniere, Lymphknoten, Prostata, Schilddrüse und Lunge in der Reihenfolge der Aufzählung den höchsten Gehalt an Plasminogen-Aktivatoren.

Die fibrinolytische Aktivität im Blut ist normalerweise sehr gering (ASTRUP, 1958). Plasminogen-Aktivatoren werden allerdings kontinuierlich von der Intima der Venen, Venolen sowie der Lungenarterien des Menschen in die Blutbahn abgegeben (TODD 1958, 1959, 1964, LADEHOFF 1960, WARREN 1963). Gefäßschäden reichen allerdings dann aus, um grössere Anteile der Aktivatoren freizusetzen (SHARP, 1964). Ebenso können

Leukocyten (wie auch Strepto- und Staphylokokken) das Plasminogen durch Freisetzen von Lysokinasen aktivieren.

Im Rahmen unseres Themas ist bemerkenswert, daß eine generalisierte Hyperfibrinolyse auch nach Traumen, Emotionen, Angst- und Stress-Situationen beobachtet worden ist (BIGGS u. Mitarb., 1947).

Das so gebildete Plasmin verbindet sich mit dem Antiplasmin zu einem inaktiven Plasmin-Antiplasmin-Komplex. Diese Verbindung ist allerdings reversibel: Beim Kontakt mit Fibrin wird das Plasmin wiederum frei und wirkt somit erst jetzt fibrinolytisch (AMBRUS u. Mitarb., 1962). Es spaltet proteolytisch Fibrin in Fibrinopeptide; diese wiederum wirken als Antikoagulantien (FLETCHER u. Mitarb., 1962), indem sie die Polymerisation der Fibrinmoleküle hemmen.

Die Schädigung der Intima durch Lungenreizgase, die mit Sicherheit bestehende Gewebsacidose und die konsekutive Hypoxie berechtigen uns, eine lokale Hyperfibrinolyse in den Lungengefäßen anzunehmen. Es liegt daher auf der Hand, als Therapiemittel der Wahl Antifibrinolytika wie EACA und AMCHA einzusetzen.

Den direkt fördernden Einfluß von EACA auf die Fibrinogenese zeigten SALMON (1962) und WARREN (1963) im Tierversuch. SALMON injizierte Ratten täglich EACA. Mit Immunofluoreszenz konnte er dann an der Intima von Nierenarterien Fibrin- bzw. Fibrinogen-Ablagerungen nachweisen, während Kontrolltiere frei von Fibrin waren. In umgekehrter Versuchsanordnung bewies WARREN den antifibrinolytischen Effekt von EACA. Er beschichtete Ratten-Endothel mit Kaninchenfibrin. Normalerweise kam es zu einer vollständigen Fibrinolyse; EACA in Konzentrationen von 0,01 Mol bewirkte jedoch eine 50 %-ige Hemmung der Lysis.

Mehr als durch alle theoretischen Erörterungen wird damit demonstriert, daß das Antifibrinolytikum EACA und ohne Zweifel auch AMCHA eine reparative Fibrinablagerung zur Abdichtung defekter Gefäße fördern können.

Die starke Zunahme der Permeabilität nach einer Intoxikation mit Lungenreizgasen wird jedoch durch die Entstehung einer lokalen Hyperfibrinolyse allein noch nicht erklärt. Es müssen daher weitere, wirksamere Faktoren und Mechanismen im Spiele sein.

Des öfteren wurde die Histamin-Beteiligung bei der Lungenödem-Genese diskutiert (ROTHLIN 1952, JAQUES 1954, LUISADA u. CARDI 1956). In der Tat berichteten denn auch ROTHLIN (1952) sowie HALPERN u. Mitarb. (1950), daß sie das Phosgen-, Chlorpikrin- und Adrenalin-Lungenödem mit Antihistaminika zu reduzieren vermochten. HEYMANN (1960) konnte allerdings keine Schutzwirkung der Antihistaminika nachweisen.

Wenn dem Histamin somit eine Rolle beim toxischen Lungenödem zugesprochen werden soll, dann ist sie sicherlich nicht relevant. So folgert DIXON (1965) aufgrund seiner experimentellen Studien am Ozon-Lungenödem der Maus, daß das Histamin die Weiterausbildung nur gering beeinflussen kann. Nach seiner Ansicht sind für den letalen Ausgang nach Ozon-Intoxikation die "langsam reagierenden Substanzen" verantwortlich zu machen. Mit völlig anderer Versuchsanordnung wies SPECTOR (1956) nach, daß in dem Exsudat, das nach einer durch Terpentin induzierten Entzündung entstand, bereits nach 30 Minuten kein Histamin mehr festgestellt werden konnte.

Aus dieser Erkenntnis möchten wir folgende Konsequenz ziehen: Ein sehr wichtiger Parameter in der Ödementstehung ist der Funktionszustand der Lymphdrainage. Solange diese noch intakt ist, macht sich klinisch kein Ödem bemerkbar. Erst nach Zusammenbruch dieses Abflusses kommt es zum klinischen Ödem. Es ist daher höchst wahrscheinlich, daß sich bereits in der Latenzzeit ein interstitielles Ödem entwickelt hatte ("Septales Ödem"), das jedoch noch abgeführt werden konnte. Es muß also schon eine erhöhte Permeabilität der Lungengefäße vom Beginn der Intoxikation an bestanden haben, die mit fortschreitender Zeit laufend zunimmt. Das letztere jedoch läßt sich nach SPECTOR (1956) mit einer Histaminwirkung alleine nicht in Einklang bringen. SPECTOR u. WILLOUGHBY (1964) sowie COTRAN u. MAJNO (1964) sprechen daher dem Histamin ausschließlich eine Frühwirkung auf die Permeabilitätserhöhung im Verlaufe einer Entzündung zu.

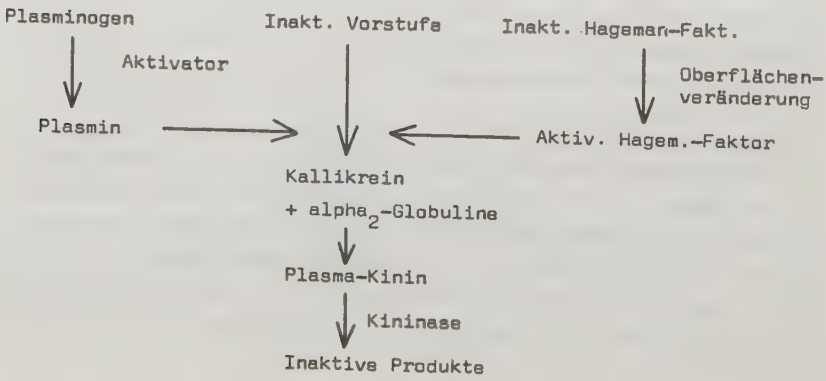
Als weitere vasoaktive Substanz spielt Serotonin - besonders bei Nagetieren (SPECTOR u. WILLOUGHBY 1964, LEWIS 1964) - eine Rolle. Bei Ratten und Mäusen hat es auf das Entzündungsgeschehen einen bedeutenden Einfluß, wohingegen es bei Meerschweinchen und Kaninchen vollständig inaktiv ist (ROCHA E SILVA, 1964). Nach SPECTOR u. WILLOUGHBY (1964) scheint Serotonin - wenigstens bei Nagetieren - die Wirkung von Histamin zu verstärken und zu verlängern. Die Freisetzung von Serotonin nach

einer schädigenden Noxe verläuft der Freisetzung von Histamin im übrigen jedoch parallel.

Nach SEVITT (1957), SPECTOR u. WILLOUGHBY (1966) und MILES (1964) sind in der Entwicklung einer gesteigerten Gefäßpermeabilität zwei Phasen zu unterscheiden: Eine Frühphase, für die Histamin und Serotonin verantwortlich sind (SPECTOR u. WILLOUGHBY, 1960), und eine Spätphase, die ihren Höhepunkt erst nach Stunden oder wie bei der Röntgen- und UV-Bestrahlung erst nach Tagen erreicht. So tritt nach UV-Bestrahlung ein Entzündungsmaximum nach 30 Stunden auf (MILES u. WILHELM, 1960), nach Röntgenbestrahlung nach 5 - 7 Tagen (DEVIK, 1955). Als mögliche Mediatoren fungieren hierbei die kinin-bildenden Enzyme, die Plasmakinine und der sogenannte Globulin-Permeabilitätsfaktor(MILES 1964, LEWIS 1964, EISEN 1964).

Gewebsentzündung, Permeabilitätserhöhung und Fibrinolyse hängen eng miteinander zusammen. LO u. Mc FADZEAN (1958) stellten eine histamin-induzierte Hyperfibrinolyse in den Venen fest. KWAAN u. ASTRUP (1964) verpflanzten in die Subcutis von Ratten Implantate, die Entzündungserscheinungen mit Schwellung und Hyperämie hervorriefen, Sie beobachteten eine intensive, fibrinolytische Aktivität, die durch Plasminogen-Aktivatoren der Blutgefäße des Entzündungsgebietes induziert war.

Ebenso wie zwischen Fibrinolyse und Histamin eine Wechselbeziehung besteht, läßt sich auch ein funktioneller Zusammenhang zwischen Fibrinolyse und Kininsystem nachweisen. Nach LEWIS (1964) kann dieser schematisch folgendermaßen dargestellt werden:



Nach SCHEIFFARTH u. ZICHA (1967) wirken auf die Aktivierung des Kallikreins außerdem noch Trypsin, Papain sowie der Globulin-Permeabilitätsfaktor (= PF) ein. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von DUBBER u. Mitarb. (1965), daß das Antifibrinolytikum AMCHA die Aktivierung von Trypsinogen durch Enterokinasen kompetitiv hemmt; bei hoher AMCHA-Dosierung läßt sich die proteolytische Aktivität von Trypsin nicht kompetitiv hemmen. Ein ähnlicher Mechanismus dürfte für EACA ebenso angenommen werden.

Wenigstens zwei Wege sind somit zur Aktivierung des Plasmakininsystems möglich: Der eine verläuft, wie bereits diskutiert, über das Plasmin; der andere Weg geht über den Hageman-Faktor (Faktor XII), der nach EISEN (1963) durch eine Plasma-Verdünnung aktiviert werden kann. Einen derartigen Aktivierungsmodus findet man, wenn z.B. durch eine histamin-induzierte Permeabilitätserhöhung Blutflüssigkeit ins Interstitium austritt (LEWIS, 1964).

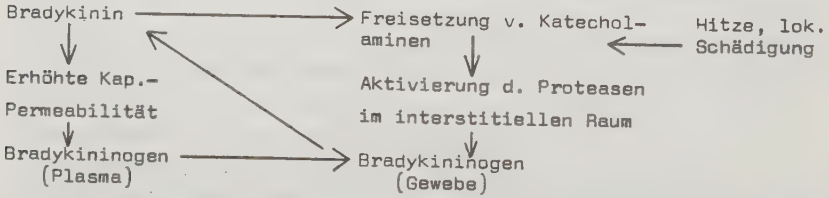
Als wirksame vasoaktive Plasmakinine sind das Nonapeptid Bradykinin, das Dekapeptid Lysyl-Bradykinin und das Hendekapeptid Methionyllysyl-Bradykinin bekannt (ELLIOTT u. Mitarb., 1963). Die Bradykinine erzeugen keinen Juckreiz und wirken etwa 15 mal stärker als Histamin (SCHEIFFARTH u. ZICHA, 1967). Neben Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung der Gefäße bewirken sie vor allen Dingen den typischen Entzündungsschmerz (ELLIOTT u. Mitarb., 1960).

Die saure Reaktion eines entzündlichen Gewebes hemmt die Kininase, die Plasmakinine zu inaktivieren. Dabei scheint das Ausmaß der Hemmung der Kininase dem Säuregehalt parallel zu verlaufen. So erfolgt bei einem pH von 6,5 die Inaktivierung von Bradykinin dreimal langsamer und bei einem pH von 6,02 bereits 6,5 mal langsamer als beim physiologischen pH-Wert (EDERY u. LEWIS, 1962). In einer sauren Gewebsumgebung kommt es daher zu einer lokalen Anhäufung der Plasmakinine. Dies wird dadurch noch unterstützt, daß die Bildung des Methionyllysyl-Bradykinins in einer sauren Umgebung gefördert wird (LEWIS, 1964).

ROCHA E SILVA u. ANTONIO (1960) wiesen ein ausschließlich bradykininabhängiges Ödem nach: Eine Rattenpfote wurde 30 Minuten lang in 44 - 45° C heißes Wasser getaucht. Diese Temperatur ist insofern kritisch, als sich bei 43 °C kein Ödem unabhängig von der Einwirkdauer entwickelt (ROCHA E SILVA, 1964). Histamin und Serotonin konnten als Mediatoren ausgeschlos-

sen werden: Diese entstehen erst bei einer Temperatur von 57° C, ferner war die Ödemausbildung durch Antihistaminika vom Typ des Mepyramin (Neo-Antergan) und Benadryl nicht zu beeinflussen, und schließlich wurde durch den Histamin-Liberator 48/80 derselbe Histamingehalt vor und nach der Ödementstehung freigesetzt. Im Gegensatz dazu wurde das thermische Ödem mit den "Antibradykininen" Cyproheptadin (Periactin) und Imipramin (Tofranil) signifikant gehemmt.

Die Entstehung eines Lungenödems durch i.v.-Gaben von Adrenalin ist schon seit langem bekannt (LUISADA 1928, DRENCKHAHN 1958, GUYTON u. Mitarb. 1958, CHENG u. JARRETT 1958). Man erklärte dies durch den rein mechanischen Vorgang einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf (DRENCKHAHN 1958, GUYTON u. Mitarb. 1958). Jedoch scheint ein weiterer Wirkungsmechanismus des Adrenalins ebenso eine bedeutende Rolle zu spielen. DI MATTEI (1962) stellte fest, daß nach einem Adrenalin-Lungenödem beim Kaninchen Bradykinin ins Gewebe freigesetzt wird. VUGMAN (zit. n. ROCHA E SILVA, 1964) beobachtete nach einem Adrenalinschock beim Meerschweinchen eine signifikante Verminderung des zirkulierenden Bradykinins. Andererseits berichteten LECOMTE u. Mitarb. (1961) sowie ROCHA E SILVA (1962), daß Bradykinin Katecholamine aus der Nebenniere freisetzt. Es scheint sich daher um einen Circulus vitiosus zu handeln, der schematisch folgendermaßen dargestellt werden kann (ROCHA E SILVA, 1964):



Die Frage muß hier offen bleiben, ob und inwieweit die Katecholamine die Ödementstehung relevant beeinflussen. ROCHA E SILVA (1964) meint dazu treffend: "Manchmal möchten wir gerne wissen, ob wir nicht einen wichtigen Schritt in der Reaktion (der Permeabilitätserhöhung) übersehen, indem wir uns auf die augenscheinlichsten Mediatoren der Reaktion, wie Histamin und Bradykinin, konzentrieren und nicht genügend Beachtung der möglichen Rolle, die die Katecholamine spielen, schenken."

Zusammenfassend stellen wir fest, daß die entzündliche Antwort auf eine Schädigung in der Regel biphasisch verläuft (BURKE u. MILES 1958 SPECTOR u. WILLOUGHBY 1960): Als Frühphase, die ihr Maximum innerhalb weniger Minuten erreicht und etwa nach 30 Minuten abgeschlossen ist, und als Spätphase, die sich nach zwei oder mehr Stunden entwickelt und ihr Maximum mehrere Stunden nach Beginn des Insultes ausbildet. Diese Spätphase, in der kein Histamin und Serotonin mehr zu finden sind, ist demnach konsequenterweise durch Antihistaminika und Antiserotonine nicht mehr zu beeinflussen (SPECTOR u. WILLOUGHBY 1960, MILES u. WILHELM 1960). Vielmehr fungieren jetzt als Mediatoren sogenannte großmolekulare Permeabilitätsfaktoren (MILES, 1964). Unter diesen werden der Globulin-Permeabilitätsfaktor und das Plasma-Kallikrein verstanden. Diese beiden scheinen Esterasen zu sein (KAGEN u. Mitarb., 1963). Beiden Substanzen ist gemeinsam, daß sie aktiviert werden können, wenn verdünntes Plasma einer Glasoberfläche ausgesetzt wird (SCHACHTER, 1956). Der PF unterscheidet sich jedoch vom Kallikrein durch seine Hitzestabilität und durch sein Unvermögen, Rinderglobulin anzugreifen, das für Kallikrein empfänglich ist (MASON u. MILES, 1962). Wenn menschliches Plasma auf 1/100 verdünnt wird, erscheint unmittelbar danach Kallikrein mit einem Wirkungsmaximum, während der PF sein Maximum erst nach ca. drei Stunden erreicht und dieses über mehrere Stunden beibehält. Entsprechendes gilt für auf 1/100 verdünntes Meerschweinchenplasma (MILES, 1964). Da das Maximum des Kallikrein-Aktivators dem Wirkungsmaximum des PF parallel verläuft, schließt MILES daraus, daß der PF lediglich einen besonderen Aktivierungsgrad des Kallikreins darstellt.

Der spezielle Gefäßtyp, der eine Permeabilitätserhöhung zeigt, ist häufig diskutiert worden. HENSCHLER (1963) nimmt beim toxischen Lungenödem eine Schädigung der Alveolarkapillaren an. ROCHA E SILVA (1955) und ALKSNE (1959) beobachteten nach Histamingaben Strukturveränderungen an den Kapillaren im Sinne einer Dilatation und Permeabilitätserhöhung. Andererseits kommen MAJNO u. Mitarb. (1961) aufgrund elektronenmikroskopischer Studien zu dem Ergebnis, daß nach Histamin und Serotonin ausschließlich die Permeabilität der Venen und Venolen erhöht wird. Die Kapillarwände würden durch die Mediatoren nicht verändert. Dies entspricht auch den Beobachtungen von COTRAN u. MAJNO (1964).

Die Diskrepanz der Ergebnisse erklären MAJNO u. Mitarb. mit der Schwierigkeit der Beurteilung, Kapillaren und Venolen in diesem Zustand zu unterscheiden: Infolge der Stase, die ihren Ausgang in den Venen und Venolen nimmt, füllen sich allmählich retrograd die Kapillaren, so daß später beide Abschnitte eine anatomische und funktionelle Einheit zu bilden scheinen.

Ebensowenig wird nach MILES (1964) die Kapillarpermeabilität durch Bradykinin, Kallikrein und den PF erhöht. Bemerkenswert ist allerdings, daß in der Spätphase einer Entzündung die Kapillaren dennoch erhöht durchlässig sind. Dieselbe Beobachtung machten auch COTRAN u. MAJNO (1964). Der Mediator, der diese Kapillarveränderung bewirkt, konnte jedoch weder von MILES noch von COTRAN u. MAJNO definiert werden.

Für die Permeabilitätserhöhung der Gefäße nach einem toxischen Lungenödem können wir die Histamine als augmentative Mediatoren ausschließen. Das System der Plasmakinine, die Katecholamine und wahrscheinlich noch weitere, nicht bekannte Mediatoren sind jedoch mit Sicherheit an der Permeabilitätserhöhung beteiligt. Es wäre denkbar, daß für das Lungenödem neben einer später einsetzenden erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren im Sinne HENSCHLERs ebenso eine gleichzeitige oder höchst wahrscheinlich vorangehende Permeabilitätserhöhung der Venolen verantwortlich zu machen ist.

Auf dem Boden dieser Erkenntnis entwickeln wir folgende Arbeitshypothese:

1. Das Reizgas schädigt alle Strukturen des Luft-Blut-Weges. Es entsteht eine Entzündung, in deren Gefolge Histamin freigesetzt wird. Das Resultat ist eine passagere Permeabilitätserhöhung der Venolen.
2. Gleichzeitig wird das Endothel der Gefäße (Arterien, Venen und Kapillaren) geschädigt.Es kommt zu einer erhöhten Freisetzung von Plasminogen-Aktivatoren und konsekutiv zur vermehrten Plasminbildung. Dadurch entsteht eine lokale Hyperfibrinolyse. Eine reparative Fibrinablagerung an der defekten Gefäßwand wird verhindert oder eingeschränkt.
3. Das Plasmin und der Hageman-Faktor, der durch die Gefäßschädigung und/oder durch die erfolgte Plasmaverdünnung im Interstitium aktiviert worden war, aktivieren nunmehr das System der Plasmakinine; diese induzieren ihrerseits eine weitere und länger andauernde Per-

meabilitätserhöhung. Die Beteiligung weiterer Mediatoren - Katecholamine und andere nicht zu definierende Substanzen - ist sehr wahrscheinlich.

4. Das auf diese Art zunächst entstehende interstitielle Ödem führt bei Überforderung der Lymphdrainage zum alveolären Ödem.

Die Endothelzellen können kombiniert auf chemische und physikalische Art geschädigt werden. Die durch Hydrolyse entstehenden, geringen Mengen von Salpeter- und salpetriger Säure irritieren das Gewebe. Als Konsequenz wird Histamin liberiert und vermehrt Plasmin gebildet. Die von SCHULZ (1959) beobachtete intrazelluläre Flüssigkeitsansammlung führt zur Anoxie der Endothelzelle, die sich als Schädigungsfaktor zur chemischen Schädigung summiert. Die sich anschließende Kininfreisetzung wird dadurch noch begünstigt, daß in dem sauren Gewebemilieu die Bildung der Enzyme gefördert und die Aktivität der Kininogenase gemindert wird.

Folgende experimentelle Ergebnisse unterstützen diese Hypothese:

Durch Gaben von Tris(hydroxymethyl)aminomethan (THAM) konnten HENSCHLER u. MEYER (1962) die Ödemausbildung hemmen. Dieses Phänomen läßt sich nach den Autoren nur über eine Verminderung der Acidose erklären.

Die Ödemausbildung wird durch Antihistaminika nur gering gehemmt. Dieses Phänomen läßt sich unschwer aus unserer Hypothese erklären. JACOB (1959) konnte nur einen geringen hemmenden Effekt bei prophylaktischer Chlorpromazingabe nachweisen. Neben einer zweifellos vorhandenen atemdepressorischen Wirkung besitzt dieses Pharmakon eine geringe Antihistamin-, jedoch eine größere Antibradykinin- und antiadrenerge Wirkung (ROCHA E SILVA, 1964).

Calcium und Rutin beeinflussen nicht die Permeabilität (JACOB, 1959). Der Grund der Wirkungslosigkeit erhellt aus unserer Hypothese: Eine Gefäßabdichtung dürfte in wirkungsvollster Weise nur über eine Hemmung der Mediatoren-Aktivierung zu erzielen sein.

DIXON (1965) schließt ebenso aufgrund experimenteller Ergebnisse auf eine augmentative Beteiligung der "langsam reagierenden Substanzen".

Schließlich trägt die "verzögerte" Bildung des klinischen Lungenödems nach Ablauf einer gewissen Latenzzeit ganz den Charakter der Spätreak-

tion einer Entzündung; im Prinzip mag daher der gleiche Mechanismus wie bei UV-Bestrahlung oder Röntgen-Irritation vorliegen. Die Beteiligung des Kininsystems ist daher sehr wahrscheinlich.

Die Rolle, die die Antifibrinolytika EACA und AMCHA spielen, geht aus dem Gesagten hervor. Durch ihre Hemmwirkung auf das Plasminogen/Plasmin greifen sie in zwei Wirkungsmechanismen ein:
Erstens wirken sie durch Hemmung der Plasminogen-Aktivatoren und ggf. des Plasmins antifibrinolytisch. Es kann sich daher nach einem Insult vermehrt Fibrinogen/Fibrin an den Gefäßen ablagern, das zur "Ausbesserung" der interzellulären Defektstellen benötigt wird (MAJNO u. PALADE, 1961).
Zweitens wird die Plasmin-Wirkung auf die Aktivierung von Kallikreinogen und somit auf das Kininsystem blockiert. Allerdings ist zu beachten, daß noch weitere, plasmin-unabhängige Aktivierungsprinzipien (Hageman-Faktor, Trypsin, PF) zur Verfügung stehen.

Der PLK wirkt nicht antifibrinolytisch (DEUTSCH, 1952, RICHTER 1955). Er beschleunigt jedoch die Blutgerinnung nach Verletzungen. DEUTSCH (1952) beobachtete, daß ein bis drei Stunden nach einer i.v.-Injektion von 10 cm^3 der Prothrombinverbrauch deutlich anstieg: Ein Zeichen dafür, daß vermehrt Thrombin und somit Fibrin gebildet wurden.

Es ist daher anzunehmen, daß die reparative Fibrinablagerung am Endothel intensiviert wird. Rein mechanisch wird somit eine verminderte Permeabilität erzielt.

Bei ausschließlich allen Versuchen mit dem PLK konnten wir eine signifikant optimale Dosierung nachweisen. Geringere oder höhere Dosierungen zeigten geringere Hemmungsbereitschaft des Ödems. Das bedeutet, daß die fibrinoplastische Aktivität bei einer bestimmten Dosierung am größten ist und daß die Gerinnungsbereitschaft des Blutes bei nach oben und unten davon abweichender Dosierung abnimmt.

DEUTSCH (1952) und DEUTSCH u. FISCHER (1963) konnten in Gerinnungsversuchen mit verschiedenen Dosierungen des PLK's Kurven ermitteln, die jeweils einen Gipfel aufzeigten. Eine optimale Förderung des Gerinnungsablaufes wurde in Konzentrationen von 1 : 500 bis 1 : 1 000 ermittelt. Dieses Phänomen - die Hemmung des Gerinnungsablaufes bei niedrigerer und höherer Konzentration - erklärt DEUTSCH dadurch, daß das Medikament die

Eigenschaft einer Quickschen Hirnthrombokinase aufweist. Diese besitzt nach CSEFCO u. Mitarb. (1948) eine heparinähnliche (gerinnungshemmende) und eine heparin-neutralisierende (gerinnungsfördernde) Komponente. Beim PLK scheint die gerinnungshemmende Fraktion vermindert und die gerinnungsfördernde Fraktion stärker ausgebildet zu sein (DEUTSCH).

Die optimale Verdünnung von 1 : 1 000 liegt beim Menschen bei einer Dosierung von 5 – 10 cm^3 der handelsüblichen 2 %-igen Lösung vor. Unsere optimale Dosierung (1 mg/kg) entspräche beim Menschen – auf 75 kg berechnet – einer Menge von 37,5 cm^3. Dies wäre somit etwa 4 bis 8 mal soviel bei der Maus wie bei den in vitro ermittelten optimalen Dosierungen.

Diese Inkongruenz der Ergebnisse kann folgendermaßen erklärt werden: Erstens sind die Ergebnisse von DEUTSCH sowie DEUTSCH u. FISCHER durch in vitro-Versuche erzielt worden. Zweitens muß der Spezies-Unterschied Mensch/Maus berücksichtigt werden, und drittens sind unsere Versuche, eine Permeabilitätsminderung durch erhöhte Fibrinablagerung zu erzielen, wesentlich komplexerer Natur als ein in vitro ablaufender Gerinnungsvorgang. Die von den Autoren ermittelten Dosierungsoptima können daher nicht ohne weiteres auf unsere Verhältnisse übertragen werden.

Wie DEUTSCH bei in vitro-Versuchen feststellen konnte, wird der Gerinnungsablauf noch nach fünf Stunden beeinflußt: Gerinnungs-, Blutungs-, Rekalzifizierungs- und Thrombinzeit sind verkürzt, die Thrombininaktivierung verlangsamt und das Heparinkomplement vermindert. Diese Gerinnungsveränderungen dürften auch in unseren Versuchen vorliegen: Die stärkste Ödemhemmung zeigte sich im Zeit-Wirkungsversuch nach vier Stunden. Noch nach 16 Stunden war allerdings eine, wenn auch geringe, Ödemhemmung festzustellen.

Die optimale Dosierung dieses Hämostyptikums bleibt in der prophylaktischen wie therapeutischen Anwendung gleich.

Wenn das Pharmakon innerhalb einer 3-Stunden-Grenze mehrmals therapeutisch appliziert wird, vermindert sich die Ödemhemmung im Vergleich zu einer einmaligen, unmittelbar nach Versuchsende erfolgten Applikation. Der Grund dafür ist wahrscheinlich darin zu sehen, daß die einmalige, optimale Dosis zu dem Zeitpunkt, zu dem eine 2. und 3. Applikation erfolgt, noch voll wirksam ist. Eine höhere Dosierung jedoch als die op-

timale fördert wiederum, wie im Dosierungsversuch gezeigt wurde, die Ödemzunahme.

Wie der Zeitintervall-Wirkungsversuch zeigt, ist selbst noch 16 Stunden nach der Intoxikation die Applikation des Hämostyptikums erfolgversprechend. Dies bedeutet, daß noch nach 16 Stunden die Gefäßpermeabilität erhöht ist, während nach 24 Stunden wahrscheinlich keine erhöhte Permeabilität mehr vorliegt. MAJNO u. PALADE (1961) zeigten, daß bei ihrer durch Histamin hervorgerufenen Permeabilitätserhöhung der Cremaster-Gefäße bereits nach 3 - 3,5 Stunden elektronenoptisch keine interzellulären Poren mehr nachgewiesen werden konnten. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, daß Histamin zu einem späteren Zeitpunkt keine Rolle mehr spielt. Die Mediatoren, die zu dieser Zeit noch eine Permeabilitätserhöhung bewirken, sind - wie aus diesem Versuch folgert - in der Reihe der "langsam reagierenden Substanzen" zu suchen.

Die Überlebenszeiten sind sowohl bei prophylaktischer wie auch therapeutischer Gabe verlängert. Am eindeutigsten sind die Ergebnisse bei therapeutischer Anwendung, bei der die Überlebenszeit fast um das Vierfache erhöht ist.

Die Letalitätsraten sind - bis auf einen Versuch - bei den behandelten Gruppen geringer als bei den unbehandelten. Die Unterschiede innnerhalb eines Vergleichskollektives sind jedoch in keinem Fall statistisch signifikant.Bei der relativ hohen Begasungskonzentration von 182 ppm NO_2 starben bei prophylaktischer Gabe des Hämostyptikums alle 10 Tiere (= 100 %), von der Kontrollgruppe 9 Tiere (= 90 %). Dieser Unterschied ist zufallsbedingt (p im χ^2-Test = 0,31); allerdings darf man folgern, daß das Hämostyptikum in diesem Falle zwar die Überlebenszeit verlängert, nicht jedoch die Todesrate beeinflußt. Erklärlich wird dies unter dem Gesichtswinkel, daß die erfolgte schwere Gefäßschädigung nur vorübergehend und unzureichend "ausgebessert" werden konnte. Bemerkenswerterweise wirkt die therapeutische Gabe bei gleicher Dosierung und bei nahezu gleicher Begasungskonzentration (180 ppm NO_2) wesentlich besser: 80 % gestorbener Tiere in der unbehandelten Gruppe stehen 60 % gestorbener Tiere in der behandelten Gruppe gegenüber. Wahrscheinlich ist bei prophylaktischer Gabe die Aktivität des PLK's zum Zeitpunkt der größten Gefäßschädigung schon soweit gemindert, daß eine wirkungsvolle Reparatur durch Fibrinablagerung nicht mehr möglich ist.

Die Lungengewichte der gestorbenen Tiere sind bei behandelter wie unbehandelter Gruppe annähernd gleich. Ohne statistische Nachprüfung kann eine signifikante Unterschiedlichkeit mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Dieser Befund ist jedoch nicht weiter verwunderlich: Mit Überschreiten dieser Gewichte ist die Grenze des mit dem Leben noch zu vereinbarenden Ödems gegeben.

Das Antifibrinolytikum EACA hemmt in allen Versuchen die Ausbildung eines Lungenödems. Auch hier wurde eine optimale Dosierung ermittelt. Auffällig ist allerdings die extrem hohe Dosierung von 600 mg/kg; das entspräche einer Dosis von 45 g / 75 kg bei einer einmaligen Applikation.

OSWALD u. MATIS (1964) geben zur postoperativen Blutstillung eine Dosierung von 12 g EACA am Operationstage an. NILSSON u. BJÖRKMAN (1965) empfehlen bei Hypermenorrhoe eine Dosierung von 2 - 4 mal 0,1 g/kg Körpergewicht peroral für die ersten drei Tage. Dies entspricht einer Dosierung von maximal 30 g / 75 kg / die mit einer Einzeldosis von 7,5 g. Pro Einzeldosis, die über 30 Min. hämostyptisch wirkt, geben LUDWIG u. MEHRING (1965) 2 g i.v. an.

Diese therapeutisch üblichen Dosierungen bewirken jedoch nur eine kompetitive Hemmung des Plasminogens (ALKJAERSIG u. Mitarb., 1959). Das Plasmin wird nach den Autoren nur durch wesentlich höhere Dosierungen gehemmt.

Wie MASAHIRO MAKI u. Mitarb. (1966) feststellten, wird zur Plasmininaktivierung eine Dosierung von 20 - 60 g EACA benötigt; die Autoren berichten, daß selbst die hohen Dosierungen von 80 - 100 g / die keine Nebenwirkungen verursachen. In der Größenordnung in etwa übereinstimmend sind die Angaben nach HELWIG (1967): Bei einer täglichen Dosierung von 30 - 37,5 - 60 g EACA werden ebenso keine Bedenken angemeldet.

EACA wird im Körper schnell eliminiert. So wurde 15 Min. nach Gabe von 10 g EACA i.v. ein Plasmaspiegel von 150 mg % gemessen, der bereits nach 30 Min. auf 51 mg % abgefallen war. Nach 3,5 Stunden waren 82 % ausgeschieden (NILSSON u. Mitarb. 1960, Mc NICOL u. Mitarb. 1962). Es werden daher zur Aufrechterhaltung eines wirksamen Plasmaspiegels stündlich orale Gaben von 1 g EACA nach einer initialen Dosis von 4 - 5 g peroral empfohlen (LUDWIG u. MEHRING, 1965).

Aufgrund dieser schnellen Elimination wird erklärlich, warum wir zu einer optimalen Ödemhemmung, die ja erst frühestens nach fünf Stunden bestimmt

wurde, solch hohe Dosierungen anwenden mußten. Die schnelle Elimination wird auch dadurch bestätigt, daß die dreimalige Applikation innerhalb von drei Stunden die Ödemhemmung verbessert. Unerklärlich jedoch bleibt, wieso die zweimalige Gabe der EACA geringer wirkt als die einmalige. Die statistische Überprüfung beweist allerdings ein zufallsbedingtes Ergebnis.

Wir haben keine Erklärung dafür, warum die Ödemhemmung bei einer Dosierung von über 600 mg/kg EACA abnimmt. Ob sich möglicherweise toxische Erscheinungen und Nebenwirkungen bemerkbar machen - beim Menschen wurden Übelkeit und Diarrhoe beobachtet - muß dahingestellt sein lassen.

Im Wirkungsdauer-Versuch sieht man in der chronologischen Folge bis zu 16 Stunden einen immer geringer werdenden Einfluß der EACA. Bis zur 8-Stunden-Tötung ist die EACA allerdings fast unvermindert wirksam. Dies beweist, daß der initiale Hemmeffekt auf die Permeabilitätserhöhung noch relativ lange Zeit anhält und daß der Hauptanteil der Mediatoren, der für die Permeabilitätserhöhung verantwortlich ist, bei der vorgegebenen Konzentration von 88/89 ppm NO_2 frühzeitig freigesetzt wird. Anderenfalls müßte sich das Ödem bei der raschen Elimination der EACA zu einem späteren Zeitpunkt verstärken.

Der 16- und 24-Stundenwert harmonisieren nicht miteinander. Das Unterschreiten der geforderten Signifikanzen erschwert die Diskussion; immerhin wären zwei verschiedene Möglichkeiten denkbar:
1. Der ermittelte 16-Stunden-Wert ist nur zufallsbedingt so klein ausgefallen; "in Wirklichkeit" übersteigt er den 24-Stunden-Wert.
2. Der 24-Stunden-Wert ist nur zufallsbedingt so hoch ausgefallen; "in Wirklichkeit" besteht wie beim 16-Stunden-Wert keine Ödemhemmung mehr.

Die zweite Möglichkeit scheint die wahrscheinlichere zu sein. Nach KALLER (1967) ist die EACA im Wesentlichen nach sechs Stunden eliminiert. Eine antifibrinolytische Aktivität kann daher über die 16-Stunden-Grenze hinaus nicht mehr vorliegen; d.h. die Gefäßpermeabilität kann durch die EACA nach 16 Stunden und mehr nicht weiter vermindert werden. Die erneute Ödemhemmung nach 24 Stunden muß deshalb als ein zufallsbedingtes Ergebnis angesehen werden.

Die vergleichbar größte Ödemhemmung wird erzielt, wenn sofort bzw. drei Stunden nach der Intoxikation EACA verabreicht wird. Wie oben schon be-

sprochen, scheinen zu diesem Zeitpunkt das Plasmin und die Mediatoren ihre größte Aktivität zu besitzen. Zu einem späteren Zeitpunkt verliert die EACA aufgrund der Aktivitätsabnahme der erwähnten Substanzen ihre Angriffsbasis: Der Unterschied zwischen behandelter und unbehandelter Gruppe wird daher, wie im Versuch gezeigt, nivelliert.

Die Letalitätsversuche präsentieren uns ein interessantes Ergebnis. Während die Überlebenszeit bei prophylaktischer Gabe verlängert und bei therapeutischer Gabe ohne Effekt ist, sind die Todesraten jeweils bei der behandelten Gruppe größer als bei der unbehandelten.

HERSCHLEIN u. STEICHELE (1968) konnten nachweisen, daß nach hohen Gaben von AMCHA (200 mg/kg) wie auch von EACA (jedoch ohne Dosierungsangabe!) bei gesteigerter thromboplastischer Aktivität - z. B. bei einer Verbrauchskoagulopathie - eine intravasale Thrombosierung einsetzt, die zum Tode der Versuchtiere führt. Möglicherweise entwickelte sich auch bei unseren Versuchen aufgrund der lokalen Hyperfibrinolyse nach Reizgas-Intoxikation eine spätere, sekundäre thromboplastische Aktivität. Durch die Behandlung mit den Antifibrinolyticis EACA und AMCHA würde daher diese noch verstärkt. Während die Kontrolltiere in unseren Versuchen somit nur an den Folgen des toxischen Lungenödems gestorben sind, sind die Versuchstiere u.U. zusätzlich durch eine intravasale Thrombosierung der Lungengefäße belastet worden. Die Verkürzung der Überlebenszeit mit der einhergehenden erhöhten Todesrate in der prophylaktisch behandelten Gruppe läßt u.E. jedenfalls keine andere Erklärung zu. In der therapeutisch behandelten Gruppe ist zwar ebenso die Todesrate gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, die Überlebenszeit jedoch nicht verkürzt. Diese Diskrepanz zwischen der prophylaktisch und therpeutisch behandelten Gruppe läßt sich mit unseren Mitteln nicht erklären.

AMCHA hat grundsätzlich die gleiche Angriffs- und Wirkungsweise wie EACA; sie ist allerdings 8 - 10 - 20 mal stärker wirksam (MELANDER u. Mitarb. 1965, SHIMIZU u Mitarb. 1965, OKAMOTO u. Mitarb. 1964). Die Halbwertszeit der Elimination beträgt nach KALLER (1967) für den Menschen 80 Min.; sie liegt somit in der gleichen Größenordnung wie EACA (77 Min.). Für die Maus beträgt die Halbwertszeit nach WEIRAUCH (1966) 70 Min., während EACA bei 120 Min. liegt. Um eine direkte Plasminhemmung zu erzielen, sind beim Menschen Dosen von 1 - 2 g trans-AMCHA erforderlich (MASAHIRO MAKI u. Mitarb., 1966). Die äquieffektive Dosis

für EACA liegt 20 - 30 mal höher; zur direkten Plasminhemmung sind somit - wie bereits erwähnt - Dosierungen von 20 - 60 g notwendig.

Wir ermittelten für die optimale Ödemhemmung eine Dosierung von 20 mg/kg AMCHA. Das steht in der Tat zur EACA in einem äquieffektiven Verhältnis von 1 : 30. Auf den Menschen umgerechnet erhält man eine Dosierung von 1,5 g. Dies ist nach MASAHIRO MAKI u. Mitarb. genau die Dosierung, die zur Plasmin-Inhibierung notwendig ist.

Somit bestätigt AMCHA bei der Ödemhemmung des toxischen Lungenödems denselben Wirkungsmodus wie EACA. Wir schließen daraus, daß die Permeabilitätsminderung durch Antifibrinolytica weniger durch Hemmung der Plasminogenaktivierung erfolgt als vielmehr durch direkte Hemmung des Plasmins.

Das Kombinationspräparat, das den gerinnungsaktiven Phospholipoid-Komplex und das Antifibrinolytikum EACA enthält, sollte sich theoretisch in seinen Gerinnungseigenschaften ergänzen. Nach den Untersuchungen von IMDAHL (1964) sowie EGLI u. SCHRÖDER (1968) ist jedoch keine Zunahme der Gerinnungsaktivität festzustellen; vielmehr ist die hämostyptische Wirkung genauso, als ob jeder Bestandteil für sich appliziert wird. Wenn auch somit eine komplexere Wirkung angenommen werden darf (SARVAN, 1963), kann eine Wirkungsverstärkung nicht erwartet werden.

Wir stellten fest, daß sowohl bei therapeutischer wie auch prophylaktischer Gabe ein Wirkungsoptimum bei einer Verdünnung erzielt wird, die 5 mg des PLK's/kg und 250 mg EACA/kg enthält. Bei ausschließlicher Gabe des PLK's wird ein optimaler Hemmungseffekt bei 1 mg/kg erzielt; in diesem Versuch ist die optimale Dosierung für den PLK jedoch fünfmal höher. Bei alleiniger Gabe des Antifibrinolytikums EACA erreichen wir eine optimale Hemmung bei 600 mg/kg; in diesem Versuch ist er mit 250 mg/kg um nicht ganz die Hälfte geringer. Daraus folgert, daß eine Verringerung der EACA zugunsten einer Erhöhung des PLK's geht. Je öfter das Kombinationspräparat innerhalb einer 3-Stunden-Spanne gegeben wird, desto größer wird die ödemhemmende Wirkung. Dieses Phänomen hatten wir bereits bei mehrmaliger Gabe der EACA beobachtet, während bei mehrmaliger Gabe des PLK's das Ödem wieder verstärkt wurde. Die ödemhemmende Wirkung in diesem Versuch dürfte daher dem Antifibrinolytikum EACA zuzusprechen sein. Unklar bleibt, warum in diesem Kombinationspräparat der PLK keine, eine geringe bzw. eine andersartige Wirkung haben sollte als bei alleiniger Gabe. U.U. liegt hier eine gegenseitige Beeinflussung vor.

Die Untersuchung der Wirkungsdauer einer einmaligen Gabe des Kombinationspräparates liefert uns ebenso Ergebnisse, die aus dem bisherigen Rahmen fallen: Nach vier Stunden kann keine Ödemhemmung festgestellt werden, nach acht Stunden zeigt sich die größte Ödemhemmung, die nach 16 Stunden zwar noch vorhanden, aber wesentlich geringer geworden ist; nach 24 Stunden schließlich ist kein Effekt mehr zu beobachten. Es wird somit eine permeabilitätsmindernde Wirkung im Verlaufe von acht Stunden aufgebaut, die dann über die nachfolgenden acht Stunden wieder abnimmt.

Interessant ist, daß die Applikation des Kombinationspräparates acht Stunden post expositionem die größte Ödemhemmung erzielt. Die sofortige Applikation zeigt die geringste Wirkung; größer wird sie, wenn die Applikation 2, 4 und - wie erwähnt - 8 Stunden nach der Begasung erfolgt. Zu einem späteren Zeitpunkt nimmt der Effekt wieder ab.

Zum Vergleich: Die größte Ödemhemmung wurde sowohl beim PLK wie auch bei der EACA jeweils dann erzielt, wenn zwischen Begasung und Applikation vier Stunden Spanne lagen.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Wirkungsweise des Kombinationspräparates wesentlich komplexer und wahrscheinlich anderer Natur ist als bei den bisher besprochenen Hämostyptika/Antifibrinolytika.

In den Letalitätsversuchen bestätigt sich in fünf von sechs Versuchen eine - z.T. erhebliche - Verlängerung der mittleren Überlebenszeit. Nur nach Begasung mit 146 ppm NO_2 ist die mittlere Überlebenszeit bei prophylaktischer Gabe des Kombinationspräparates nicht verlängert. Die Letalitätsrate wird nach Begasung mit 180 ppm NO_2 weder bei therapeutischer noch prophylaktischer Gabe beeinflußt. Hingegen wird in diesem Versuch die Überlebenszeit bei prophylaktischer Gabe erheblich verlängert. In allen übrigen Versuchen sind die Letalitätsraten bei den behandelten Gruppen verringert.

Zur Therapie des toxischen Lungenödems können wir den PLK uneingeschränkt empfehlen. Der permeabilitätshemmende Wirkungsmodus ist besprochen worden, der prophylaktische bzw. therapeutische Effekt ist erheblich und zum überwiegenden Teil signifikant. Die Überlebenszeiten werden verlängert, die Todesraten vermindert. Es scheint angebracht, die optimale "Ödemhemmungsdosis" von 1 mg/kg in Abständen von etwa fünf Stunden zu applizieren.

Eine höhere Dosierung bzw. kürzere Abstände zwischen den einzelnen Applikationen mindern die Wirkung.

EACA ist weniger zu empfehlen, da die benötigte hohe Dosierung mit Risiken verbunden ist. Die Gefahr einer intravasalen Thrombosierung ist zu beachten. Die Erhöhung der Letalitätsraten bei behandelten Gruppen im Gegensatz zu unbehandelten zwingt zur Vorsicht. Geringere Dosierungen wären u.U. im Hinblick auf eine Verminderung der Letalitätsrate besser, die ödemhemmende Wirkung nimmt jedoch dann ebenfalls ab. Da AMCHA den gleichen Wirkungsmodus besitzt, dürfte dieses Pharmakon ebensowenig geeignet sein.

Das Kombinationspräparat besitzt eine signifikante Hemmwirkung auf das toxische Lungenödem. Die Letalitätsrate wird in den meisten Fällen vermindert, die Überlebenszeit verlängert. Dennoch stehen wir der Anwendung kritisch gegenüber. Der Wirkungsmodus erscheint nicht durchsichtig; die Substanz spielt eine schlecht einzuordnende Sonderrolle unter den angewendeten Pharmaka.

Als weitere Möglichkeit zur Beeinflussung der Permeabilität möchten wir Antibradykinine wie z.B. Cyproheptadin und Imipramin (ROCHA E SILVA, 1964) empfehlen. Da Histamin eine initiale Permeabilitätserhöhung verursacht, ist die Gabe von Antihistaminika unmittelbar nach einer Intoxikation angebracht. Sie verliert jedoch ihren therapeutischen Sinn bei späterer Anwendung.

Als therapeutisches Schema zur Permeabilitätsminderung nach einer Lungenreizgas-Vergiftung möchten wir daher folgendes empfehlen: Als Sofort-Maßnahme Gabe von Antihistaminika und des PLK's. Nach Ablauf einer halben Stunde und mehr sind nur noch der PLK und Antibradykinine sinnvoll. Als unterstützende Maßnahmen sind selbstverständlich die auf Seite 9 - 12 besprochenen Therapeutika zu beachten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die therapeutischen Möglichkeiten beim toxischen Lungenödem sind begrenzt, der Erfolg ist bei schweren Formen oft nur gering. Die erhöhte Gefäßpermeabilität, die als Ursache des Ödems anzusehen ist, kann mit keinem bisher bekannten Pharmakon wirkungsvoll beeinflußt werden. In dieser Arbeit wurde daher tierexperimentell untersucht, inwieweit Hämostyptika, die im Sinne einer Permeabilitätsminderung wirken sollen, die Ausbildung eines toxischen Lungenödems hemmen können.

Als Hämostyptika wurden ein gerinnungsaktiver Phospholipoidkomplex, ε - Aminocapronsäure, trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure und ein Kombinationspräparat, das aus dem Phospholipoidkomplex und der ε - Aminocapronsäure bestand, verwendet.

Weibliche, virginelle Albinomäuse wurden eine halbe Stunde lang mit einer definierten Konzentration von Stickstoffdioxyd begast. Die Hämostyptika wurden in aufsteigender Dosierung prophylaktisch - d.h. vor der Begasung - und therapeutisch - d.h. nach der Begasung - intravenös verabreicht. Die Mäuse wurden fünf Stunden später getötet und das Ausmaß des Lungenödems aus der Differenz der "feuchten" und gefriergetrockneten Lunge errechnet.

Bei dem gerinnungsaktiven Phospholipoidkomplex war zur optimalen Ödemhemmung 1 mg/kg notwendig, bei der ε - Aminocapronsäure waren es 600 mg/kg, bei der Aminomethylcyclohexancarbonsäure 20 mg/kg und bei dem Kombinationspräparat wirkte die Gabe von 5 mg des Phospholipoidkomplexes / kg und 250 mg ε - Aminocapronsäure / kg optimal, übereinstimmend bei prophylaktischer und therapeutischer Gabe.

Bei mehrmaliger Verabfolgung der optimalen Dosierung innerhalb von drei Stunden waren die Ergebnisse unterschiedlich: ε - Aminocapronsäure und das Kombinationspräparat zeigten optimale Hemmung bei dreimaliger Applikation - sofort, 1,5 und 3 Stunden nach Begasung - während der gerinnungsaktive Phospholipoidkomplex das Wirkungsoptimum bei sofortiger, einmaliger Applikation hatte.

Zur Ermittlung der Wirkungsdauer der Hämostyptika wurde jeweils die optimal ödemhemmende Dosierung therapeutisch verabreicht. Der gerinnungsaktive Phospholipoidkomplex und die ε - Aminocapronsäure hatten ihr Optimum bei vier, das Kombinationspräparat bei acht Stunden.

Ferner wurde festgestellt, in welchen Zeiträumen nach der Vergiftung noch mit einer Wirkung zu rechnen ist. Der Phospholipoidkomplex wirkte am besten, wenn er sofort appliziert wurde. Die Gabe nach vier Stunden hatte allerdings nahezu gleiche ödemhemmende Wirkung. Wirkungslosigkeit zeigte sich erst bei Applikation nach 24 Stunden. ε - Aminocapronsäure wirkte nach drei Stunden erst optimal, nach acht Stunden bestand noch eine geringe ödemhemmende Wirkung, nach 24 Stunden war das Antifibrinolytikum wirkungslos. Das Kombinationspräparat wirkte nach vier- und achtstündiger Applikation optimal. Noch nach 24 Stunden allerdings bestand eine deutliche Ödemhemmung.

Auch bei letaler Vergiftung mit Stickstoffdioxyd sind die Hämostyptika bei prophylaktischer wie therapeutischer Gabe wirksam. Die mittlere Überlebenszeit wurde durch den Phospholipoidkomplex in jedem Fall verlängert, die Letalitätsrate war bis auf einen Versuch, bei dem der Phospholipoidkomplex prophylaktisch verabreicht wurde, verringert. Bei ε - Aminocapronsäure wurde in keinem Falle eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit erreicht, die Letalitätsrate war stets erhöht. Bis auf einen Versuch bei prophylaktischer Gabe wurde durch das Kombinationspräparat die mittlere Überlebenszeit - z.T. erheblich - verlängert; die Letalitätsrate war in allen Versuchen gering vermindert bis gleich groß.

Wie aus einem großen Material von Meßdaten statistisch belegt wurde, nahm der Wassergehalt normaler Mäuselungen mit steigendem Körpergewicht ab. Dagegen verstärkte sich die Ödemausbildung mit zunehmendem Körpergewicht.

Unsere Untersuchungen bestätigen somit, daß Hämostyptika sowohl bei prophylaktischer wie therapeutischer Gabe in der Lage sind, die Ödementstehung zu hemmen, die mittlere Überlebenszeit zu verlängern und die Letalitätsrate herabzusetzen. Die günstigste Wirkung scheint dabei der gerinnungsaktive Phospholipoidkomplex zu besitzen. Der Wirkungsmodus der angewendeten Hämostyptika im Zusammenhang mit der Permeabilitätserhöhung der Lungengefäße nach Reizgas-Intoxikation wird diskutiert.

Herrn Professor Dr. D. H e n s c h l e r danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die an seinem Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit sowie für die stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Arbeit.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Aarseth S.:	J. Oslo City Hosp. 1, 122, 1951 zit. n. Arch. industr. Hyg. 5, 502, 1952
Abercrombie, G.F.:	Lancet, 1, 234, 1953
Albrechtsen:	Brit. J. Haem. 3, 284, 1957
Alexander, J.:	Science, 73, 96, 1931
Alkjaersig, N., A.P. Fletcher, and S. Sherry:	J. biol. chem. 234, 832, 1959
Alksne, J.F.:	Quart. J. Exp. Physiol. 44, 51, 1959
Altschule, M.D.:	Klin. Wschr. 34, 169, 1956
Ambrus, C.M., N.Back, and J.L. Ambrus:	Circulat. Res. 10, 161, 1962
Astrup, T. u. K. Buluk:	Circulat. Res. 13, 253, 1963
Astrup, T.:	Thromb. Diath. haemorrh. II, 347, 1958
Auerswald, W. und W. Doleschel:	Wien. med. Wschr. 112, 37, 619, 1962
Baader, E.W.:	Ber. Tagg. staatl. Gew.-Ärzte, Dtschl., Mai 1952
Bartel, A.W., and J.W. Temple:	Industr. Engng. Chem. 44, 857, 1952
Bartlett:	1.) aus: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 1960 2.) zit. n. Weber, E , Grundriß der biolog. Statistik, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1967, S. 262
Becklake, M.R., H.J. Goldman, A.R. Bosman, and C.C. Freed:	Amer. Rev. Tuberc. 76, 398, 1957
Benett, H.S., J.H. Luft, and J.C. Hampton:	Amer. J. Physiol. 196, 381, 1959
Biggs, R., R.G. Macfarlane, and J. Pilling:	Lancet 1, 402, 1947
Blacet, F.E.:	Industr. Engng. Chem. 44, 1339, 1952
Bokhoven, C., and H.J. Niessen:	Nature (Lond.) 192, 458, 1961
Burke, J.F., and A.A. Miles:	J. Pathol. Bacteriol. 76, 1, 1958
Chambers, R., and B.W. Zweifach:	Physiol. Rev. 27, 436, 1947
Cheng, K.K., and B.A. Jarrett:	J. Path. Bact. 76, 83, 1958
Copley, A.L.:	Proc. VIII th Europ. Congr. Haemat. in Vienna 1961, Part. 2, paper No. 357, Karger, Basel 1962

Cotran, R.S., and G. Majno:	Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 116, Art. 3, 750, 1964
Crämer, G.:	Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 9, 1, 1939
Csefčo, I., M. Gerendás u. M.D.F. Udwardy:	Arch. biol. Hung. Series II, 18, 186, 1948
Danielli, J.:	zit. n. E. Deutsch
Delaney, L.T. jr., H.W. Schmidt, and C.F. Strobel:	J. Physiol. 98, 109, 1940 Proc. Mayo Clin. 31, 189, 1956
Deutsch, E.:	zit. n. Lowry, T., and L.M. Shuman
Deutsch, E. u. M. Fischer:	Arzneim.-Forsch. 2, 470, 1952
Devik, F.:	Arzneim.-Forsch. 13, 439, 1963
Diamond, P., and H.K. Johnson:	Acta Radiol. Suppl. 119, 1955 Amer. Industr. Hyg.-Ass. J. 26, 419 1965
Di Mattei, P.:	Arch. Intern. Pharmacodyn. 140, 368, 1962
Dixon, J.R.:	Toxic. Appl. Pharmacol. 2, 756, 1965
Drenckhahn, F.O.:	Pflüg. Arch. ges. Physiol. 266, 231, 1958
Dubber, A.H.C., G.P. Mc Nicol, and A.S. Douglas:	Brit. J. Haemat. 11, 237, 1965
Dubber, A.H.C., G.P. Mc Nicol, A.S. Douglas, and B.Melander:	Lancet, 7373, 1317, 1964/II
Edery, H., and G.P. Lewis:	Brit. J. Pharmacol. 19, 299, 1962
Egli, H.:	Thromb. Diath. haemorrh. VI, 533, 1961
Egli, H. u. F. Schröder:	Dtsche. Zahn-, Mund- und Kieferheilk., Band 50, 9/10, 387, 1968
Ehrich, W.E.:	in: Handbuch d. allgem. Pathologie VII, 1, Springer Verlag, 1956
Ehrlicher, H.:	in: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Band II/1, Urban u. Schwarzenberg 1961
Eisen, V.:	1.) Brit. med. Bull. 20, 205, 1964 2.) J. Physiol. 166, 514, 1963 3.) J. Physiol. 166, 496, 1963

Elkins, H.B.: The chemistry of Industrial Toxicology, John Viley and Sons Inc., N. York, Chapman and Hall, London, 1950
zit. n. Ehrlicher, H.

Elliott, D.F., E.W. Horton, and G.P. Lewis: J. Physiol. 153, 473, 1960

Elliott, D.F., G.P. Lewis, and D. Smyth: Biochem. J. 87, 21, 1963

Essen, K.W.: Militärarzt 9, 209, 1944

Fisher, R.A.: Statistical Methods for Research Workers, Oliver a. Boyd, Edinburgh, 1953

Fletcher, A.P., N. Alkjaersig, and S. Sherry: Amer. J. Med. 33, 738, 1962

Flury, F. u. W. Neumann: Naturforsch. u. Med. in Deutschl. 1939–46, Band 63, Pharmakologie u. Toxikologie, Teil III, S. 172, Dietrichsche Verlagsbuchhandlung Wiesbaden 1948

Flury, F. u. F. Zernik: Schädliche Gase, Springer Verlag Berlin 1931

Gailitis, J., L.E. Hurns, and J.B. Nally: New. Engl. J. Med. 268, 543, 1958

Gieseking, R.: Verh. dtsch. Ges. Path. 42, 344, 1958
zit. n. Schulz, H.

Gottlob, R. u. G. Zinner: Wien. Klin. Woch. 71, 482, 1959

Gray, E. LE. B.: Arch. industr. Hlth. 19, 479, 1959

Greene, D.G.: Handbook of Physiology, Respiration Vol. II, S. 1585, American Physiological Society, Washington 1965

Gross, R., G. Schwick, N. Lang, D. Nies, B. Rahn, M. Becker u. D. Hengstmann: Klin. Wschr. 41, 695, 1963

Gugler, E., H. Stillhart, N. Burger u. R. Bütler: Klin. Wschr. 94, 1469, 1964

Gülzow, M., H. Mix u. H.J. Trettin: Hoppe - Seylers Z. physiol. Chem. 348, 3, 285, 1967

Guyton, A.C., A.W. Lindsey, and J.O. Howell:	Fed. Proc. 17, 264, 1958
Haagen - Smit, A.J.:	Science 128, 869, 1958
Haagen - Smit, A.J.:	Industr. Engng. Chem. 44, 1342, 1952
Haagen - Smit, A.J., M.F. Brunelle, and J. Hara:	Arch. industr. Hlth. 20, 399, 1959
Haagen - Smit, A.J., and Lowell G. Wayne:	in: Air pollution, Stern, A.C. (Edit.) Vol. I, Academic Press, N. York, London 1968
Hall, E.L.:	Proc. second. nat. air poll. symposium, Los Angeles S. 84, 1962
Halpern, B.N., S. Cruchaud, G. Vermeil et J.L. Roux:	Arch. intern. Pharmacodyn. 82, 425, 1950
Hanslian, L. u. M. Barborik:	Pracorni Lekar, 14, 277, 1962
Hartenbach, W.:	zit. n. Chem. Abstr. 58, 1861, 1963
Hatano, H., and K. Yamamoto:	Münch. med. Wschr. 97, 423, 1955
Hatano, H., K. Yamamoto, N. Kono, and K. Usui:	Keio J. Med. 12, 3, 113, 1963
Haustein, K.O., u. F. Markwardt:	Keio J. Med. 11, 3, 127, 1962
Hayek v., H.:	Acta biol. med. germ. 16, 658, 1966
Hayward, G.W.:	Klin. Wschr. 22, 637, 1943
Hegler, C.:	Brit. Med. J. 1, 1361, 1955
Helwig, B.:	Dtsch. med. Wschr. 54, 1551, 1928
Henrysson, St., O.W. Haseloff u. H.J. Hoffmann:	Moderne Arzneimittel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttg. S. 200, 1967
Henschler, D.:	Kleines Lehrbuch der Statistik, Walter de Gruyter u. Co. Berlin 1960, S. 98
Henschler, D.:	Therapiewoche, 13, 9, 382, 1963
Henschler, D., F. Amend u. A. Jüttner:	Katastrophenschutz 1965, S. 9
Henschler, D. u. K.O. Jacob:	Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 239, 288, 1960
Henschler, D. u. W. Meyer:	Klin. Wschr. 684, 1958
Henschler, D. u. E. Reich:	Klin. Wschr. 40, 264, 1962
Henschler, D. u. W.Ross:	Klin. Wschr. 716, 1959
Herschlein, H.J. u. D.F. Steichele:	Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 241, 159, 1961
	Klin. Wschr. 2, 102, 1968

Heymann, H.H.:	Med. Inaug.-Diss. Würzburg 1960
Hjort, P.F.:	in: Diffuse intravascular Clotting, Transactions of the Conference Held under the Auspices of the International Committee on Haemostasis and Thrombosis, St. Moritz, Switzerland, Sept. 1965 F.K. Schattauer Verlag, Stuttg. 1966 S. 15
Hjort, P.F. u. R. Hasselback:	Thrombos. Diath. haemorrh. 6, 580, 1961
Höller, H. u. A. Lindner:	Wien. Klin. Wschr. 77, 39, 693, 1965
Iatridis, S.G.:	in: Diffuse Intravascular Clotting, International Committee on Haemostasis and Thrombosis, St. Moritz, Switzerland, Sept. 1965, F.K. Schattauer Verlag, Stuttg. 1966, S. 53
Imdahl, H.:	Med. Welt 17, 967, 1964
Impallomeni, G.:	Internat. Tgg. Thrombose und Embolie, Basel 1954
Jacob, K.O.:	Med. Inaug. - Diss. Würzburg 1959
Jacobs, M.B.:	The Chemical Analysis of Air Pollutants, Interscience Publishers, N. York - London 1960
Jaques, L.B.:	Circulation 25, 130, 1962
Jaques, R.:	Brit. J. exp. Path. 35, 209, 1954
Johnston, H.S., and H.J. Crosby:	J. Chem. Phys. 19, 799, 1951
Johnston, H.S., and D.M. Yost:	J. Chem. Phys. 17, 386, 1949
Joyner, R.E., and E.G. Durel:	J. occup. Med. 4, 152, 1962
Kagen, L.J., J.P. Leddy, and E.L. Becker:	Nature (Lond.) 197, 693, 1963
Keller, H.:	Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 256, 160, 1967
Karrer, H.E.:	J. Biophys. Biochem. Cyt. 2, 241, 1956
Kartun, P., P. Paris, J. Nory et G. Bousquet:	Arch. Mal. Coeur 43, 133, 1950
Katz, M.:	in: Air pollution, World Health Organization Monograph Series No. 46, S. 143, Columbia University Press, New York 1961
Koller, F.:	Schweiz. med. Wschr. 90, 1233, 1960

Kwaan, H.C., and T. Astrup:	J. Path. Bact. 87, 409, 1964
Lachnit, V.:	Zbl. Arbeitsmed. 8, 177, 1958
Lack, Ch.H.:	Brit. med. Bull. 20, 217, 1964
Ladehoff, A.A.:	Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 136, 1960
Laki, K.:	Blood, 8, 845, 1953
Laki, K., and J.A. Gladner:	Physiol. Rev. 44, 127, 1964
Lecomte, J., J. Troquet, and A. Dresse:	Arch. Intern. Physiol. Biochem. 69, 89, 1961
Lederer, E.:	Verh. dtsch. Ges. Arbeitsschutz 2, 167, 1954
Lenègre, J., P. Maurice, B. Coblentz et B. Scebat:	Arch. mal. Coeur 42, 978, 1949 - zit. n. Henschler, D. 1963
Leonhartsberger, F. u. J. Schmid:	Wien. Klin. Wschr. 62, 437, 1950
Lewis, G.P.:	Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 116, Art. 3, 847, 1964
Lindquist, F.:	Acta med. scand. 118, 210, 1944 zit. n. Lachnit
Lo, R., and A.J.S. Mc Fadzean:	Clin. Sci. 17, 499, 1958
Logan, W.P.D.:	Lancet, 1, 336, 1953
Lohmann, K., F. Markwardt u. H. Landmann:	1.) Naturwissenschaften 50, 502, 1963 2.) Thromb. Diath. haemorrh. 10, 424, 1963
Low, F.N.:	Anat. Rec. 117, 241, 1953
Lowry, T., and L.M. Shuman:	1.) Univ. Minn. med. Bull. 27, 234, 1956 2.) Univ. Minn. med. Bull. 27, 203, 1956
Luisada, A.A.:	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 132, 313, 1928
Luisada, A.A., and L. Cardi:	Circ. Res. 13, 113, 1956
Ludwig, H. u. W. Mehring:	Fortschr. Med. 15, 585, 1965
Mackay, M., W.d'A., Maycock, and B.S. Combridge:	Nature (Lond.) 195, 1206, 1962
Magnus, R. u. E. Laqueur:	Z. ges. exp. Med. 13, 31, 1921
Majno, G., and G.E. Palade:	J. biophys. biochem. Cytol. 11, 571, 1961
Majno, G., G.E. Palade, and G.I. Schoefl:	J. biophys. biochem. Cytol. 11, 607, 1961
Marx, R.:	Thromb. Diath. haemorrh. Suppl. 3 ad Vol. VII, 28, 1963

Masahiro Maki, Masataka Nagayama, Shooku Tanaka, and Masamichi Jin:	New Potent Anti-Plasminic Drug Transamin 1966, Nr. 1, S. 37; Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Tokyo
Mason, B., and A.A. Miles:	Nature (Lond.) 196, 587, 1962
Mayerhausen, K.:	Med. Inaug. - Diss. Würzburg 1943
Mc Cabe, L.C., and G.D. Clayton:	Arch. industr. Hyg. 6, 199, 1952
Mc Louth, M.E., and J.P. Terry:	Amer. industr. Hyg. Ass. J. 26, 172 1965
Mc Nicol, G.P., A.P. Fletcher, N. Alkjaersig, and S. Sherry:	J. Lab. clin. Med. 59, 15, 1962
Meesen, H. u. H. Schulz:	Bad Oeynhausener Gespräche I, 19.-21. Oktob. 1956, S. 54, Springer Verl. 1957
	zit. n. Schulz,H.
Medler, H.:	Hippokrates, 34, 244, 1963
Melander, B., G. Gliniecki, B. Granstrand, and G. Hanshoff:	Acta pharmacol. 22, 340, 1965
Miles, A.A.:	Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 116, Art. 3, 855, 1964
Miles, A.A., and D.L. Wilhelm:	The Biochemical Response to Injury. H.B. Stoner and C.J. Threlfall Eds: 51, Blackwell Scientific Publications, 1960, Oxford England
Miller, W.D., and B.J. Sproule:	Dis. Chest. 35, 469, 1959
Mittler, S.:	Nature 181, 1063, 1958
Neumann, W. u. K. Beyer:	Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 208, 47, 1949
Nickerson, M., and C.F. Curry:	J. Pharmacol. exp. Ther. 114, 138, 1955
Nikulin, A.:	Arch. int. pharmacodyn. 124, 349, 1960
Nilsson, I.M., and S.E. Björkman:	Acta med. Scand. 177, 445, 1965
Nilsson, I.M., A. Sjoersma, and J. Waldenström:	Lancet 7138, 1322, 1960/I
Noe, J.T.:	Industr. Med. Surg. 32, 411, 1963
Norman, V., and Ch. H. Keith:	Nature 205, 915, 1965
Noyes, W.A.:	J. Amer. chem. Soc. 47, 2170, 1925
Okamoto, S.:	Keio J. Med. 8, 211, 1959
Okamoto, S., and U. Okamoto:	Keio J. Med. 11, 3, 105, 1962
Okamoto, S., S. Sato, J. Takada, and U. Okamoto:	Keio J. Med. 13, 4, 177, 1964

Oshiba, S., and S. Okamoto:	Keio J. Med. 11, 3, 117, 1962
Oswald, W.:	Z. ges. inn. Med. 17, 7, 301, 1962
Oswald, K. u. P. Matis:	Med. Welt, 17, 963, 1964
Pak Roy, R., and J. Robertson:	J. Biophys. Biochem. Cytol. 3, 183, 1957
	zit. n. Nikulin, A.
Patt, H.M., J.M. Tobias, M.N. Seift, S. Postel, and B.W. Gerard:	Amer. J. Physiol. 147, 329, 1946
Pattle, R.E.:	J. Path. Bact. 72, 203, 1956
Perry, W.H., and E.C. Tabor:	Arch. environm. Hlth. 4, 254, 1962
Peterson, W.H., R.W. Thoma, and R.F. Anderson:	Hoard's Dairyman 94, 870, 1949
	zit. n. Lowry and Shuman
Pflesser, G.:	Med. Inaug.-Diss. Würzburg 1936
Poulsen, Th.:	Acta pharmacol. (Kbh.) 10, 117, 1954
Prasad, N.:	Arch. int. Pharmacodyn. 114, 146, 1958
Punte, C.W., and E.J. Owens:	Industr. Med. Surg. 27, 313, 1958
Purvis, M.R., and R. Ehrlich:	J. Infect. Dis. 113, 72, 1963
Rafil, S., and N. Mc Godwin:	Arch. Path. 72, 424, 1961
Reed, L.E., and C.F. Barrett:	Int. J. Air Wat. Poll. 9, 357, 1965
Reich, E.:	Med. Inaug. - Diss. Würzburg 1960
Richter, W.C.:	Zschr. Inn. Med. 10, 91, 1955
Rimarski, W. u. M. Konschak:	Autogene Metallbearbeitung 33, 29, 1940
Rocha e Silva, M.:	Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 116, Art. 3, 899, 1964
Rocha e Silva, M.:	Symposium on Bradykinin: Proc. I. Intern Pharmacol. Meet. 9, 3, 1962, Pergamon Press. Oxford, England
Rocha e Silva, M.:	Histamine: Its Role in Anaphylaxis and Allergy, Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1955
Rocha e Silva, M., and A. Antonio	Med. Exptl. 3, 371, 1960
Roos, J.:	Thrombos. Diath. haemorrh. 1, 471, 1957
Rose, A.H. jr.:	in: Air pollution, Stern, A.C. (Edit.) Vol. II, Academic Press. N. York and London 1962, S. 42
Rothlin, E.:	Schweiz. med. Wschr. 49, 1626, 1941
Rothlin, E.:	Verh. 1, Internat. Allergiekongreß, Zürich 1951, S. Karger-Verlag, Basel 1952, S. 518

Salmon, J.:	Bull. Acad. roy. Méd. Belg. VII th series 2, 473, 1962
Samuels, P.B., and D.R. Webster:	Ann. Surg. 136, 422, 1952
Sarvan, B.:	Med. Welt 37, 1959, 1968
Schachter, M.:	Brit. J. Pharmacol. 11, 111, 1956
Scheiffarth, F. u. L. Zicha:	in: Handbuch der allgemeinen Pathologie VII, 2, Springer-Verlag 1967
Schlindwein, E.:	Med. Inaug. - Diss. München 1965
Schmutzler, R.:	Fol. haemat. 8, 1/4, 33, 1963
Schrenk, H.H., H. Heimann, G.D. Clayton, W.M. Gafafer, and H. Wexler:	Public Health Service, Bull. 306, Washington 1949
Schulz, H.:	Submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge, Springer-Verlag 1959
Schultz-Brauns, O.:	Virchow's Arch. path. Anat. 277, 174, 1930
Sevitt, S.:	J. Pathol. Bacteriol. 75, 27, 1957
Sharp, A.A.:	Brit. med. Bull. 20, 240, 1964
Shimizu, M., T. Naito, A. Okano, T. Aoyagi:	Chem. pharm. Bull. (Tokyo), 13, 8, 1012, 1965
Silverman, L., and S.I. Husain:	Arch. industr. Hyg. 3, 135, 1951
Spector, W.G.:	J. Pathol. Bacteriol. 72, 367, 1956
Spector, W.G., and D.A. Willoughby:	J. Pathol. Bacteriol. 77, 1, 1960
Spector, W.G., and D.A. Willoughby:	Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 116, Art. 3, 839, 1964
Spolyar, L.W.:	J. Indiana Med. Ass. 56, 1028, 1963 zit. n. Index Med. 4, 3469, 1963
Stacher, A.:	Wien. Klin. Wschr. 74, 45, 771, 1962
Steim, H. u. Weissbecker:	Med. Klin. II, 1288, 1954
Stock, D.:	Med. Inaug. - Diss. Würzburg 1965
Straub, W.:	Münch. med. Wschr. 25, 1049, 1929
Thomas, F. et W. van Hecke:	Ann. Méd. lég. 37, 315, 1957 zit. n. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 48, 123, 1958/59
Ther, L.:	Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttg. 1965
Tilling, W. u. B. Knick:	Med. Klinik 1533, 1960

Todd, A.S.:	1.) Nature (Lond.) 181, 495, 1958 2.) J. Path. Bacteriol. 78, 281, 1959 3.) Brit. med. Bull. 20, 210, 1964
Valentin, H. u. H. Venrath:	Therap. Gegenw. 96, 1, 1957
Visscher, M.B., F.J. Haddy, and G. Stephens:	Pharmacol. Rev. 8, 389, 1956
Vitting, G.:	Med. Inaug. - Diss. Würzburg 1963
Vugman, I.:	Unveröffentl. Arbeit, zit. n. Rocha e Silva, M., 1964
Wagner, K.:	Dtsch. med. Wschr. 69, 859, 1943
Warren, B.A.:	1.) Brit. J. exp. Path. 44, 365, 1963 2.) Brit. med. Bull. 20, 213, 1964
Weirauch, S.:	Med. Inaug. - Diss. Göttingen 1966
Winne, D.:	1.) Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 250, 383, 1965 2.) Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 256, 319, 1967
Winter, W.:	Münch. med. Wschr. 100, 1494, 1958
Wirth, W.:	Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 157, 264, 1930
Witte, S.:	Thromb. Diath. haemorrh. 2, 146, 1958
Yamamoto, K., and H. Hatano:	Keio J. Med. 14, 3, 99, 1965
Zürn, H.:	Arzneim.-Forsch. 7, 588, 1957

LEBENSLAUF

Am 4. Januar 1942 wurde ich als Sohn des Hans Ropertz und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Schendel, in Sorrehnen, Kr. Mohrungen/Ostpr., geboren.

Nach der Kriegsvertreibung kamen wir 1946 nach Rheydt/Nordrh.-Westf. Dort besuchte ich von 1948 bis 1952 die Volksschule und anschließend das "Hugo-Junkers-Gymnasium". Nachdem ich 1961 dort die Reifeprüfung abgelegt hatte, schrieb ich mich zum Sommersemester 1961 an der Universität Köln für das Medizin-Studium ein. Nach dem Wintersemester 1961/62 legte ich dort die naturwissenschaftliche Prüfung ab. Vom Sommersemester 1962 an studierte ich dann für die Folgezeit an der Universität Würzburg, an der ich nach dem Wintersemester 1963/64 die ärztliche Vorprüfung und im August 1967 die ärztliche Prüfung bestand.

Während der Medizinalassistentenzeit war ich vom 15. September 1967 bis zum 30. April 1968 am Institut für Toxikologie und Pharmakologie der Universität Würzburg tätig. Von Mai bis September 1968 arbeitete ich auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ochsenfurt/Ufr., von Oktober 1968 bis Februar 1969 auf der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Uffenheim/Mfr. und anschließend im Stoffwechselsanatorium Dr. Vötisch in Bad Mergentheim. Hier bin ich auch noch nach der Bestallung als Arzt vom 29. September 1969 tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.